

Darstellung von
neuen trypanociden Amidinen
über Amidoxime

von

Andreas Rummelt

aus Erlangen

Diss. Erlangen
1983

1983 № 348



**Darstellung von
neuen trypanociden Amidinen
über Amidoxime**

**Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades**

**vorgelegt von
Andreas Rummelt
aus Erlangen**

Als Dissertation genehmigt von den Naturwissenschaft-
lichen Fakultäten der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juli 1983

Vorsitzender der Promotionskommission: Professor Dr. K. Jakobs

Erstberichterstatter: Professor Dr. O. Dann

Zweitberichterstatter: Professor Dr. H. Achenbach

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1980 bis Februar 1983 im Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie, der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. Dann, gilt mein aufrichtiger Dank für die Anregung zu dieser Arbeit, sein stets förderndes Interesse an ihrem Fortgang und für viele wertvolle Ratschläge bei ihrer Durchführung.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546208_0026

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Zusammenfassung	1
1. <u>T h e o r e t i s c h e r T e i l</u>	3
1.1. Die Entwicklung trypanocider Arznei- mittel	3
1.1.1. Verbindungen zur Bekämpfung der T. congolense- und T. vivax-Infektionen..	3
1.1.2. Trypanocide Diamidine	6
1.2. Angriffspunkte der trypanociden Ver- bindungen	9
1.3. Zielsetzung und Ergebnisse der eigenen Arbeit	10
1.3.1. Potentiell trypanocide Verbindungen ..	10
1.3.1.1. Carbaldehyd-hydrazone vom Berenil ^R -Typ	10
1.3.1.2. Derivate des 261/115	12
1.3.1.3. Mit Melamin verknüpfte Indolderivate .	14
1.3.2. Metabolismus der Amidinfunktion	15
1.3.3. Trichlor-s-triazin als Brückenglied zwi- schen physiologisch aktiven Substanzen und Makromolekülen	15
2. <u>C h e m i s c h -</u> <u>t h e o r e t i s c h e r T e i l</u>	17

2.1.	<u>Amidoxime und deren Reduktion zu Amidinen</u>	17
2.1.1.	Grenzen der "Pinner-Reaktion"	17
2.1.2.	Darstellung von Amidinen aus Nitrilen im neutralen oder alkalischen Milieu .	20
2.1.3.	Darstellung von Amidoximen am Beispiel Toluol-4-carboxamidoxim (1a)	20
2.1.4.	Hydrierung von Amidoximen zu Amidinen am Beispiel Toluol-4-carboxamidinhydrochlorid (1b)	24
2.2.	<u>Indolderivate mit Amidino- und Carboxylfunktion</u>	27
2.2.1.	2-(4-Carboxyphenyl)indol-6-carboxamidinhydrochlorid (2b)	28
2.2.2.	6-Amidinoindol-2-carbonsäurehydrochlorid (3b)	29
2.3.	<u>Derivate des 4-Amidinobenzaldehyd, des 6-Amidinoindol-2-carbaldehyd und des 5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd</u> .	32
2.3.1.	2-(4-Amidinophenyl)-1,3-dioxolanhydrochlorid (5b)	33
2.3.2.	4-Amidino-2-aminobenzaldehyd-4-amidinophenylhydrazon-dihydrochlorid (7)	34
2.3.3.	6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-hydrazone (10, 11)	37
2.3.4.	5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehydderivate (9b, 12)	40
2.3.5.	4-Amidinophenylhydrazin-dihydrochlorid	41

2.4.	<u>Diamidoxim-, Diamidin- und Diimidazolin- derivate des Indols</u>	43
2.4.1.	Indol-2,6-dicarboxamidin-dihydro- chlorid (14b)	44
2.4.2.	3-Aminoindol-2,6-dicarboxamidin- dihydrochlorid (15b)	45
2.4.3.	3-Amino-2,6-bis-(2-imidazolin-2-yl)indol- dihydrochlorid (16)	47
2.5.	<u>Amino-s-triazinderivate des 2-Phenyl- indols</u>	49
2.5.1.	2-(4-Aminophenyl)indol-6-carbonitril (20a)	50
2.5.2.	2-(4-Aminophenyl)indol-6-carboxamidin- hydrochlorid (20b) und 2-(4-Amino- phenyl)-6-(2-imidazolin-2-yl)indol- aceturat (20c)	53
2.5.3.	Kondensation von 20a, 20b und 20c mit s-Triazinderivaten	54
2.6.	<u>Infrarot-Spektren</u>	57
2.7.	<u>Massenspektren</u>	60
2.8.	<u>Kernresonanz-Spektren</u>	63
2.9.	<u>UV-Absorptions- und Fluoreszenzspektren</u>	72
3.	<u>E x p e r i m e n t e l l e r T e i l</u>	84
3.1.	<u>Allgemeine Angaben</u>	84
3.1.1.	Allgemeine Angaben zu präparativen Methoden	84

3.1.2.	Angaben zu Methoden, die der analytischen Charakterisierung der Substanzen dienten	85
3.2.	<u>Toluol-4-carboxamidin-hydrochlorid (1b)</u>	
	Toluol-4-carboxamidoxim (1a)	91
	Toluol-4-carboxamidin-hydrochlorid (1b)	92
3.3.	<u>Indolderivate mit Amidino- und Carboxylfunktion</u>	
3.3.1.	<u>2-(4-Carboxyphenyl)indol-6-carboxamidin-hydrochlorid (2b)</u>	
	2-(4-Carboxyphenyl)indol-6-carboxamidoxim (2a)	93
	2-(4-Carboxyphenyl)indol-6-carboxamidin-hydrochlorid (2b)	94
	2-(4-Methoxycarbonylphenyl)indol-6-carboxamidin-sulfat (2c)	95
3.3.2.	<u>6-Amidinoindol-2-carbonsäure-hydrochlorid (3b)</u>	
	6-(N-Hydroxyamidino)indol-2-carbonsäure (3a)	96
	6-Amidinoindol-2-carbonsäure-hydrochlorid (3b)	97
	2-(N-Hydroxyamidino)indol-6-carbonsäure (4)	99
	Versuch zur Darstellung von 2-Amidinoindol-6-carbonsäure-aceturat	100

3.4.	<u>Derivate des 4-Amidinobenzaldehyd, des</u> <u>6-Amidinoindol-2-carbaldehyd und des</u> <u>5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd</u>	
3.4.1.	<u>2-(4-Amidinophenyl)-1,3-dioxolan-</u> <u>hydrochlorid (5b)</u>	
	2-(4-Cyanphenyl)-1,3-dioxolan	100
	2-[4-(N-Hydroxyamidino)phenyl]-1,3- dioxolan (5a)	101
	2-(4-Amidinophenyl)-1,3-dioxolan- hydrochlorid (5b)	102
3.4.2.	<u>4-Amidino-2-aminobenzaldehyd-4-amidino-</u> <u>phenylhydrazon-dihydrochlorid (7)</u>	
	2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (6a)	104
	2-[4-(N-Hydroxyamidino)-2-nitrophenyl]- 1,3-dioxolan (6b)	105
	2-(4-Amidino-2-aminophenyl)-1,3- dioxolan-hydrochlorid (6c)	106
	4-Amidino-2-aminobenzaldehyd-4-amidino- phenylhydrazon-dihydrochlorid (7)	107
3.4.3.	<u>6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-amidino-</u> <u>hydrazon-dihydrochlorid (10) und</u> <u>6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-4-amidino-</u> <u>phenylhydrazon-dihydrochlorid (11)</u>	
	6-Cyanindol-2-carbaldehyd-dimethyl- acetal (8a)	109
	6-(N-Hydroxyamidino)indol-2-carbaldehyd- dimethylacetal (8b)	110

6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-dimethyl- acetal-aceturat (8c)	111
6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-amidino- hydrazon-dihydrochlorid (10)	113
6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-4- amidinophenylhydrazon-dihydro- chlorid (11)	114

3.4.4.

5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd- dimethylacetal-aceturat (9b)

5-Cyan-1-benzofuran-2-carbaldehyd- dimethylacetal	115
5-(N-Hydroxyamidino)-1-benzofuran- 2-carbaldehyd-dimethylacetal (9a) ...	116
5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd- dimethylacetal-aceturat (9b)	117
5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd- 4-amidinophenylhydrazon-dihydrochlorid (12)	119

3.4.5.

4-Amidinophenylhydrazin-dihydro- chlorid

4-Cyanphenylhydrazin-hydrochlorid ...	120
Aceton-4-cyanphenylhydrazon	121
4-Amidinophenylhydrazin-dihydro- chlorid	122
4-(N-Hydroxyamidino)phenyl- hydrazin (13)	124
Versuch zur Darstellung von 4-Amidino- phenylhydrazin-hydrochlorid aus 13 ..	125

3.5.	<u>Diamidoxim-, Diamidin- und Diimidazolin- derivate des Indols</u>	
	Indol-2,6-dicarboxamidoxim (14a)	126
	Indol-2,6-dicarboxamidin-dihydro- chlorid (14b)	127
	3-Nitroindol-2,6-dicarboxamidoxim (15a)	128
	3-Aminoindol-2,6-dicarboxamidin- dihydrochlorid (15b)	129
	3-Amino-2,6-bis-(2-imidazolin-2-yl)- indol-dihydrochlorid (16)	131
3.6.	<u>Amino-s-triazinderivate des 2-Phenyl- indols</u>	
3.6.1.	<u>2-(4-Aminophenyl)indol-6-carbonitril (20a)</u>	
	4'-Amino-4-cyan-2-nitrostilben (17) .	133
	4-Cyan-4'-formylamino-2-nitrostilben (18)	134
	2-(4-Formylaminophenyl)indol-6- carbonitril (19)	135
	2-(4-Aminophenyl)indol-6-carbo- nitril (20a)	135
3.6.2.	<u>Kondensationen mit s-Triazinderivaten</u>	
	2-(4-Aminophenyl)indol-6-carbox- amidin-hydrochlorid (20b)	136
	2-(4-Aminophenyl)-6-(2-imidazolin- 2-yl)indol-aceturat (20c)	138

2-Amino-4,6-dichlor-1,3,5-triazin (24)	139
2,4-Diamino-6-chlor-1,3,5-triazin ...	140
2-[4-(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]indol-6-carbonitril (21a)	141
2-[4-(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]indol-6-carboxamidin-hydrochlorid (21b)	142
2-[4-(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-6-(2-imidazolin-2-yl)indol-aceturat (21c)	144
2-[4-(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-6-(2-imidazolin-2-yl)-indol-Base (21c-Base)	145
2-[4-(4,6-Dichlor-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]indol-6-carboxamidin-hydrochlorid (22a)	146
2-[4-(4,6-Dichlor-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-6-(2-imidazolin-2-yl)indol-hydrochlorid (22b)	147
2-[4-(4-Amino-6-chlor-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-6-(2-imidazolin-2-yl)indol-hydrochlorid (23)	148
4. Literaturverzeichnis	150
Lebenslauf	162

Zusammenfassung

Die Reaktionsbedingungen für die wenig benützte Methode der Amidindarstellung über Amidoxime wurde am Beispiel der Anlagerung von Hydroxylamin an Toluol-4-carbonitril zu Toluol-4-carboxamidoxim (1a) und dessen katalytischer Hydrierung mit Raney-Nickel in Methanol zu Toluol-4-carboxamidin-hydrochlorid (1b) studiert.

Aus 2-(4-Carboxyphenyl)indol-6-carbonitril und 6-Cyanindol-2-carbonsäure wurden über die Amidoxime 2a und 3a die Amidine 2b und 3b dargestellt.

2-(4-Amidinophenyl)-1,3-dioxolan-hydrochlorid (5b) entstand durch katalytische Reduktion des Amidoxims 5a.

Auf gleichem Wege lieferte der als 1,3-Dioxolan geschützte 4-Cyan-2-nitrobenzaldehyd (6a) das Amidoxim 6b, das katalytisch zu 2-(4-Amidino-2-aminophenyl)-1,3-dioxolan-hydrochlorid (6c) hydriert wurde. Durch Kondensation von 6c mit 4-Amidinophenylhydrazin-dihydrochlorid wurde das Hydrazone 7 erhalten.

Die Dimethylacetale des 6-Cyanindol-2-carbaldehyd (8a) und des 5-Cyan-1-benzofuran-2-carbaldehyd konnten über die Amidoxime 8b und 9a in die Amidin-acetate 8c und 9b überführt werden. Die Kondensationen mit 4-Amidinophenylhydrazin-dihydrochlorid bzw. Aminoguanidin-dihydrochlorid lieferten die Hydrazone 11 und 12 bzw. 10.

Indol-2,6-dicarboxamidoxim (14a) und 3-Nitroindol-2,6-dicarboxamidoxim (15a), die durch doppelseitige Anlagerung von Hydroxylamin an die entsprechenden Dinitrile synthetisiert wurden, konnten katalytisch zu Indol-2,6-dicarboxamidin-dihydrochlorid (14b) und 3-Aminoindol-2,6-dicarbox-

amidin-dihydrochlorid (15b) reduziert werden.

Als 3-Nitroindol-2,6-dicarbonitril in bekannter Weise mit Schwefelwasserstoff umgesetzt wurde, entstand intermediär gleich 3-Aminoindol-2,6-dithiocarboxamid, welches mit Ethylendiamin die Diimidazolinverbindung 16 ergab.

Das 2-(4-Aminophenyl)indol-6-carbonitril (20a) konnte durch saure Hydrolyse von 2-(4-Formylaminophenyl)indol-6-carbonitril (19) zugänglich gemacht werden, welches mittels Cado-gan-Ringschluß aus 4-Cyan-4'-formylamino-2-nitrostilben (18) hergestellt worden war.

Aus 20a ließ sich nach P i n n e r das Amidin 20b und mit Schwefelwasserstoff und Ethylendiamin das Imidazolin 20c darstellen.

Die Kondensation von 20a mit 2,4-Diamino-6-chlor-1,3,5-triazin lieferte 2-[4-(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-yl-amino)phenyl]indol-6-carbonitril (21a), das als Ausgangs-verbindung für das Amidin 21b und das Imidazolin 21c dien-te.

Die Kondensationen von 20b und 20c mit 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin führten zu den entsprechenden Dichlor-tri-azinderivaten 22a und 22b; letzteres ergab mit Ammoniak die Base 21c.

Die Kondensation von 20c mit 2-Amino-4,6-dichlor-1,3,5-triazin (24) führte zu 2-[4-(4-Amino-6-chlor-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-6-(2-imidazolin-2-yl)indol-hydrochlorid (23).

1. Theoretischer Teil

1.1. Die Entwicklung trypanocider Arzneimittel

1.1.1. Verbindungen zur Bekämpfung der T. congolense- und T. vivax-Infektionen

Die systematische Suche nach trypanociden Arzneimitteln, die bei P. E h r l i c h ihren Anfang nahm, führte bei der durch Trypanosoma (T.) gambiense und T. rhodesiense verursachten menschlichen Schlafkrankheit zu gut wirksamen Verbindungen. Das von der Fa. BAYER entwickelte Germanin^R (I) entfaltet seine Wirkung nur gegen das erste, hämo-lymphatische Infektionsstadium und kann mit dem 1949 von F r i e d h e i m synthetisierten, auch gegen das zweite, meningo-encephalitische Stadium wirksamen Mel B (II) kombiniert werden ⁵⁷⁾ (Formelschema A).

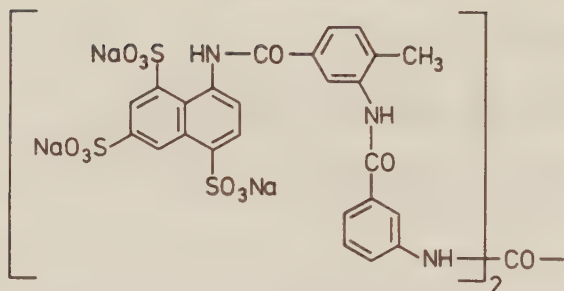
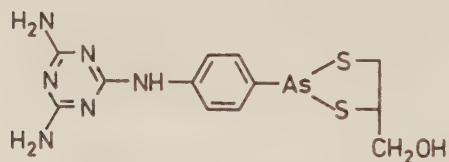
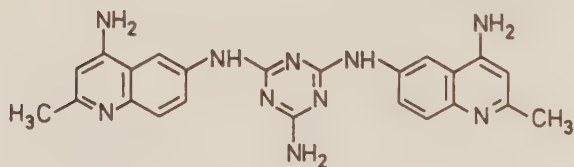
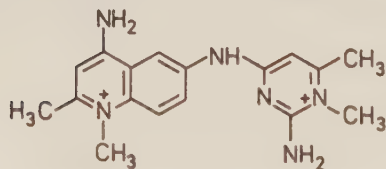
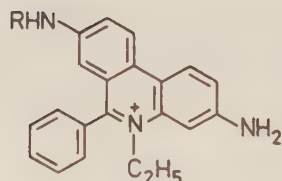
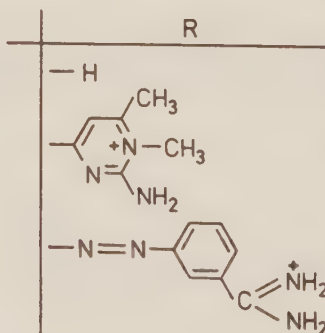
Ein weitaus größeres Problem in Zentralafrika bezüglich der Ernährungssituation mit Protein stellt die Infektion von Rindern mit T. congolense und T. vivax dar, da deswegen derzeit ca. 1/3 der vorhandenen Weidefläche nicht genutzt werden kann ⁵⁷⁾.

Germanin^R und das zur Gruppe der trypanociden Arsenikalien gehörende Mel B sind bei den rinderpathogenen Trypanosomen nicht aktiv.

Ausgehend von den schon bei P. E h r l i c h bearbeiteten trypanociden Acridinfarbstoffen, entwickelte H. J e n s c h in den Hoechst Laboratorien eine Reihe von 4,6-Diamino-2-methyl-chinolinderivaten, bei denen ähnliche Möglichkeiten der Tautomerie, wie bei den chemotherapeutisch aktiven 5-Aminoacridinen (z.B. Rivanol), ins Auge fielen ⁵⁸⁾.

Besonders stach aus dieser Entwicklungsreihe ⁵⁹⁾ ein verdoppeltes, durch Aminosubstitution in der 6-Stellung mit Melamin verbrücktes, 4-Amino-2-methylchinolin, das Surfen^R C (Congasin^R) (III) heraus.

FORMELSCHEMA A

GERMANIN^R
IMEL B
IICONGASIN^R
IIIANTRYCIDE^R
IVETHIDIUM^R
VPROTHIDIUM^R
VISAMORIN^R
VII

Die Verbindung, die das aus der Farbstoffchemie bekannte Triamino-s-triazin enthält, welches auch als Bestandteil des Mel B (II) wiederkehrt, zeigte als erste eine beachtliche Wirksamkeit gegen *T. congolense* Infektionen, konnte sich aber im Feldversuch wegen zu großer Toxizität nicht durchsetzen⁵⁸⁾.

In Anlehnung an dieses Molekül wurde in England 1953 eine Verbindung synthetisiert, bei der die Triazinbrücke des Surfen^R C weggelassen und eine 4-Amino-2-methylchinolin-gruppe durch einen chemisch nahe verwandten Aminopyrimidin-substituenten ersetzt wurde. Das Salz dieser bis-quarter-nären Verbindung⁶⁰⁾ kam als Antrycide^R (IV) in den Handel und zeigte ein breites Wirkungsspektrum gegen menschen- und tierpathogene Trypanosomen einschließlich *T. congolense* und *T. vivax*.

Fast zur gleichen Zeit wurde, ebenfalls in England, die monokationische Phenanthridiniumverbindung Ethidium^R (V)⁶¹⁾ entwickelt, die in ihrer Wirksamkeit gegen die rinderpathogenen Trypanosomen vom biskationischen, auch prophylaktisch wirksamen Prothidium^R (VI)⁶²⁾ noch übertroffen wurde.

Prothidium^R stellt chemisch gesehen eine Kombination aus Ethidium^R und Antrycide^R dar.

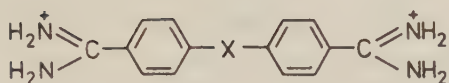
Unabhängig von der Entwicklung in England wandelte H. J e n s c h seine Bis-4-amino-2-methylchinolinverbindungen systematisch ab, um die chemotherapeutische Wirksamkeit weiter zu erhöhen^{28a)}. Er stellte dabei fest, daß der 4-Amino-2-methylchinolinkern durch einen mit einer Guanidin-, Amidin- oder Guanylformylhydrazongruppe substituierten Phenylrest ersetzbar ist, und fand so als wirksamste Verbindung gegen *T. congolense* und *T. vivax* das Berenil^R (VIII) (Formelschema B)^{32, 63)} (1,3-Bis(4-amidinophenyl)-triazin), welches auch gegen *T. brucei*, *T. evansi*, *T. rhodesiense* und Babesien sehr wirksam ist.

Die schon früher geübte Kombination von Molekülbausteinen aus verschiedenen, chemotherapeutisch aktiven Substanzen führte nun die Fa. MAY & BAKER zum Samorin^R (VII)⁶⁴⁾, das durch Verknüpfung von Ethidium mit einer Berenilhälfte entstand. Neben der bisher höchsten Wirksamkeit gegen *T. congolense* und *T. vivax* (0,25 mg/kg, Dosis curativa minima) zeichnet sich das Präparat auch durch eine lang anhaltende Prophylaxe aus, wobei jedoch eine starke Neigung zur Gewebsnekrose besteht.

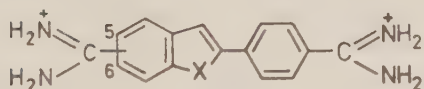
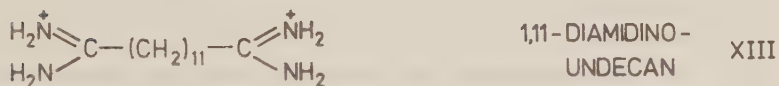
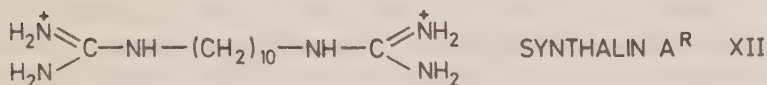
1.1.2. Trypanocide Diamidine

Berenil^R ist das jüngste Handelspräparat aus der Reihe der trypanociden Diamidine, deren Entwicklung⁵⁷⁾ mit der Beobachtung von W. Y o r k e⁶⁵⁾ begann, daß die Überlebensdauer pathogener, afrikanischer Trypanosomen in vitro entscheidend vom Glucoseangebot im Nährmedium abhängig ist. Beim Screening der bis dahin bekannten blutzuckersenkenden Medikamente fanden N. und H. J a n c s ó⁶⁶⁾ eine gute trypanocide Wirksamkeit für das Diguandinderivat Synthalin^R (XII). K. S c h e r n⁶⁷⁾, der diese Beobachtung bestätigte, vermutete jedoch eine direkte Toxizität auf Trypanosomen und nicht die Blutzuckersenkung als Erklärung für die trypanocide Aktivität der Substanz. Den experimentellen Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme lieferten E. M. L o u r i e und W. Y o r k e⁶⁸⁾ an der Liverpool School of Tropical Medicine durch in vitro Versuche mit Trypanosomen, die mit Synthalin^R und Glucose inkubiert wurden. Die systematische Variation des Moleküls führte zunächst zu dem von H. K i n g, E. M. L o u r i e und W. Y o r k e⁶⁹⁾ synthetisierten Diamidinanalogon 1,11-Diamidinoundecan (XIII). Eine weitergehende Beschäftigung

FORMELSCHEMA B



X		
—N=N—NH—	BERENIL ^R	VIII
—CH=N—NH—	HOE 15030	IX
—CH=CH—	STILBAMIDIN ^R	X
—O—(CH ₂) ₅ —O—	PENTAMIDIN ^R	XI



X	Subst. in	
CH ₂	6	XIV
S	6	XV
O	5	XVI
NH	6	„DAPI“ XVII

mit dieser neuen Substanzklasse bei der Fa. MAY & BAKER Ltd. erbrachte dann die ersten Handelspräparate.

Unter Beibehaltung der beiden kationischen Amidinflanken wurden die aliphatischen Ketten durch aromatische Brücken ersetzt, und so das Stilbamidin^R (trans-Stilben-4,4'-dicarboxamidin) (X) ⁷⁰⁾ und das Pentamidin^R (1,5-Bis-(4-amidinophenoxy)pentan) (XI) ⁷¹⁾ erhalten. Beide Präparate entfalten gegen die humanpathogenen Trypanosomen *T. gambiense* und *T. rhodesiense* gute, gegen das rinderpathogene *T. congolense* allerdings kaum und gegen *T. vivax* keine Wirksamkeit ⁵⁷⁾.

Das fluoreszierende trans-Stilbenderivat Stilbamidin^R konnte sich wegen erwiesener Photolabilität ^{72, 73)} und Phototoxizität ^{74, 75, 76)} in der Therapie nicht durchsetzen. A. H e n r y ⁷³⁾ machte deshalb den Vorschlag, durch die Synthese von 2-(4-Amidinophenyl)inden-6-carboxamidin (XIV) die trans-Stellung zu fixieren, um so die Bildung des unwirksamen cis-Isomeren ⁷⁷⁾ und auch der Additionsprodukte ⁷⁸⁾ zu verhindern.

Der Arbeitskreis um O. D a n n griff diese Arbeitshypothese auf, verwirklichte den Ringschluß zunächst über eine Schwefelbrücke zum 2-(4-Amidinophenyl)benzo[b]thiophen-6-carboxamidin ⁷⁹⁾ (XV) und gelangte später durch isosteren Austausch zu den analogen 1-Benzofuran- (XVI), Indol- (XVII) und Indenderivaten (XIV) ⁸⁰⁾.

Die synthetisierten Diamidinderivate zeigten durchwegs eine gute Wirksamkeit gegen die *T. brucei* Gruppe, *T. rhodesiense* und *T. gambiense*.

Besonders muß das 4',6-Diamidino-2-phenylindol "DAPI" (XVII) hervorgehoben werden, das wie Berenil^R auch gegen *T. congolense* ausgezeichnet wirkt ⁸⁰⁾.

Durch Abwandlung der besonders aktiven Indolderivate konnte mit dem "phenylverkürzten" DAPI, 261/115 (14b) ¹⁹⁾, eine Verbindung dargestellt werden, die gegen einen auf

Mäuse adaptierten Stamm von *T. vivax* im Dosisbereich < 1 mg/kg trypanocid wirkt ⁸¹⁾.

1.2. Angriffspunkte der trypanociden Verbindungen

Die wachstumshemmenden Eigenschaften der Amidine und teilweise auch der Imidazolinverbindungen, bei denen die Amidinfunktion in ringgeschlossener Form vorliegt, erstrecken sich nicht nur auf Trypanosomen, sondern auch auf Bakterien, Pilze ¹⁹⁾ und Babesien ^{28b)}.

"Die biologische Wirksamkeit des DAPI und seiner Derivate dürfte in erster Linie auf der hohen Affinität dieser Verbindungen für biologische Polyanionen insbesondere für Desoxyribonucleinsäure (DNA) beruhen, die von einer ungewöhnlich hohen Spezifität für DNA-Abschnitte aus 3 - 5 benachbarten Adenin-Thymin-Basenpaaren (AT-Paaren) begleitet ist." ⁸²⁾ Diese Feststellung von W. M ü l l e r konnten G. M i n e t ⁸³⁾ und R. K o l b ⁸⁴⁾ untermauern, die Affinitäts- und Spezifitätsparameter für die von O. D a n n und Mitarbeitern dargestellten Verbindungen bestimmten. Hauptangriffspunkt für die kationischen, trypanociden Moleküle ist vermutlich die Kinetoplasten-DNA der Trypanosomen ⁸⁵⁾, die sich durch einen hohen AT-Gehalt auszeichnet und nicht von einer ausgeprägten Membran umschlossen ist. Diese Theorie wird zwar durch die Tatsache, daß gegen *T. congolense* aktive Moleküle ausgeprägt AT-spezifisch sind ⁸⁴⁾, gestützt, stellt aber für sich keine ausreichende Erklärung für die komplexe Wirksamkeit der Amidin- und Imidazolinverbindungen dar.

Einen weiteren neuen Hinweis auf den molekularen Wirkungsmechanismus und damit auf den Rezeptor der trypanociden Wirkung gaben J. D. G e r a t z und Mitarbeiter ⁸⁶⁾ und

im eigenen Arbeitskreis G. H a r b a u m - N e u h a u s⁸⁷⁾ und G. S c h ü r g e r⁸⁸⁾, die für Amidine eine ausgezeichnete Hemmwirkung auf Serinproteinasen beschrieben. Die Tatsache, daß Amidine gegen die T. brucei-Gruppe stets besser wirken als die entsprechenden Imidazolinverbindungen, korreliert mit der Beobachtung, daß gegen T. brucei wirksame Amidine gute Hemmstoffe der Serinproteinasen darstellen, während Imidazolinverbindungen keinerlei Hemmung zeigen⁸⁷⁾.

1.3. Zielsetzung und Ergebnisse der eigenen Arbeit

1.3.1. Potentiell trypanocide Verbindungen

1.3.1.1. Carbaldehyd-hydrazone vom Berenil-Typ

Ausgehend von den Arbeiten von H. J e n s c h^{28a)}, die zum Berenil^R führten, und der Feststellung von H. L o e w e^{28a)}, daß die Triazenbrücke $-N=N-NH-$ im Molekül ohne Beeinträchtigung der trypanociden Wirksamkeit durch die isostere Hydrazonbrücke $-CH=N-NH-$ ersetzbar ist, wurden in Anlehnung an das HOECHST 15030 (IX) Verbindungen synthetisiert, die ihre therapeutische Aktivität vor allem gegen die schon vorhandenen Berenil-resistenten Stämme entfalten sollten.

Der Ersatz einer 4-Amidinophenylgruppe im HOECHST 15030 durch einen 6-Amidinoindolrest führte zu einem Präparat (11), das für die DNA eine hohe Affinität neben einer ausgeprägten Spezifität für AT-Paare zeigte⁸⁴⁾, im Basis-Screening gegen T. brucei gut trypanocid wirkte und auch einen guten Hemmstoff für die Serinproteinasen Trypsin darstellte (Tab. 1). Die, in Analogie zum DAPI, erhoffte trypanocide Wirkung gegen T. congolense war dagegen nur gering.

Die entsprechende "phenylverkürzte" Verbindung (10), die auch als Derivat des 261/115 (14b) angesehen werden kann, heilt *T. brucei*-Infektionen aus und zeigt eine gute Trypsin-hemmung, bindet allerdings bei gleicher Spezifität viel schwächer an DNA als 11⁸⁴⁾. Die curative Wirkung bei *T. congolense*- und *T. vivax*-Infektionen ist wie bei 11 kaum nennenswert.

In Verbindung mit den Ergebnissen ähnlich gebauter Moleküle 9, 25) kann zusammenfassend festgestellt werden, daß beide Phenylkerne des HOECHST 15030 für die Wirkung gegen die rinderpathogenen Trypanosomen essentiell wichtig sind und weder gegen Heterocyclen ausgetauscht, noch weggelassen werden können.

Weitere Variationen unter Beibehaltung der Hydrazonbrücke sind nun nur noch durch Einbau von Substituenten in den Phenylkern sinnvoll.

Die ortho-Substitution der Carbaldehyd-hydrazonfunktion im HOECHST 15030 mit einer Aminogruppe wurde in Verbindung 7 verwirklicht, die eine ausgezeichnete Trypsinhemmung zeigt. Untersuchungen ihrer trypanociden Wirksamkeit gegen *T. congolense* und *T. vivax* sind im Gange, nachdem sie sich im Basis-Screening bei mit *T. brucei* infizierten NMRI-Mäusen nach subcutaner Injektion erwartungsgemäß als ebenso wirksam erwiesen hat wie das HOECHST 15030⁹⁰⁾ (Tab. 1).

Tabelle 1

Zusammenstellung der in vivo- und in vitro-Testergebnisse

Verbindung Nr.	Formel- schema Nr.	T. brucei (8/18) ref.		K _i -Wert (Trypsin) ref. $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$	
		mg/kg			
HOE 15030	B	3 ■	90	1,8	87
11	4	10 ■	90	1,8	88
10	4	30 ■	90	4,7	88
7	3	3 ■	90	1,1	89

■ DCM (Dosis curativa minima)

1.3.1.2. Derivate des 261/115

Für das von J. Ruff¹⁹⁾ synthetisierte Indol-2,6-dicarboxamidin-dihydrochlorid 261/115 (14b) wurde eine hervorragende Wirksamkeit gegen T. vivax gefunden, was dazu führte, daß das Präparat im Feldversuch gegen verschiedene in Kenia vorkommende T. vivax-Feldstämme am Rind getestet wurde⁹¹⁾. Die gute curative Wirkung ging jedoch mit toxischen Nebeneffekten einher⁹¹⁾, was eine Synthese von Derivaten erforderte, die in vivo leichter metabolisierbar sein sollten, um so die Spättoxizität zu vermeiden.

Die Substitution der 3-Stellung des 261/115 (14b) mit einer Aminogruppe erbrachte eine Verbindung (15b) mit verbesserten Eigenschaften. Wie DAPI und 261/115 zeichnet sich 15b bei der DNA-Bindung durch eine außerordentlich ausgeprägte Spezifität für AT-Paare aus⁸⁴⁾ und ist gegen den auf Mäuse

adaptierten Stamm von *T. vivax* ebenso wirksam wie 261/115 (Tab. 2). Die Aminogruppe macht das im Vergleich zur unsubstituierten Verbindung in Lösung etwas instabilere Molekül bei geringerer Systemtoxizität besser gewebeverträglich ⁹²⁾.

Wegen dieser günstigen Parameter wird 15b nun im Rahmen des technischen Entwicklungshilfeprogrammes in Kenia im Feldversuch an Rindern als Monosubstanz und in Kombination mit Berenil^R erprobt.

Der Ersatz der beiden Amidinfunktionen im 15b durch Imidazolingruppen führte zu einem wenig wirksamen und weniger verträglichen Präparat (16) ⁹⁰⁾.

Tabelle 2

Zusammenstellung der in vivo-Testergebnisse

Verbindung Nr.	Formel- schema Nr.	T. vivax (Zaria Y 58) ref. mg/kg		T. brucei (8/18) ref. mg/kg	
Berenil ^R	B	5	■	81	2,5 ■ 81
261/115(14b)	5	0,15	■	81	20 ■ 81
15b	5	0,25	■	92	30 ■ 90
16	5	---			25 ▲ 90 100 △

■ DCM

▲ Rückgang der Parasitämie

△ toxisch

--- nicht getestet

1.3.1.3. Mit Melamin verknüpfte Indolderivate

Die Frage nach der Ersetzbarkeit der Amidinfunktion in trypanociden Verbindungen durch andere basische Gruppen und deren Einfluß auf die Wirksamkeit war schon mehrmals Gegenstand von teilweise ausgedehnten Untersuchungen ^{9, 19, 28a, 34, 93}).

Weitere Beiträge zu diesen Versuchen stellen die Verbindungen 21c, bei der das DAPI (XVII) durch Einbau eines Imidazolinrestes in 6-Stellung und eines Melaminrestes in 4'-Position variiert ist, bzw. 21b dar, bei der nur die 4'-Amidinfunktion durch den Melaminrest ersetzt ist. Die Imidazolinverbindung 21c bindet bei etwas erniedrigter AT-Spezifität stärker an die DNA als DAPI ⁸⁴). Dies könnte auf eine Protonierung des schon vom Congasin^R und Mel B her bekannten Melaminrestes im physiologischen Milieu zurückzuführen sein.

Da aber in diesem Molekül beide Amidingruppen des analogen DAPI durch andere basische Funktionen ersetzt wurden, überraschte die schwache trypanocide Wirksamkeit im Basis-Screening ⁹⁰) nicht.

Die entsprechende Verbindung 21b, die noch eine Amidinfunktion enthält, läßt einen deutlichen Anstieg des trypanociden Effektes erwarten ⁹³), womit die Bedeutung der Amidin-Gruppe für eine hohe chemotherapeutische Aktivität erneut deutlich gemacht würde.

Die Richtigkeit dieser Erwartung wird derzeit überprüft.

1.3.2. Metabolismus der Amidinfunktion

Die moderne Analytik erlaubt in neuerer Zeit Untersuchungen über die Biotransformation der Amidingruppe ⁹⁴⁾, welche bisher in der Literatur fehlten.

Erst kürzlich fand U. B u s c h ⁹⁵⁾ 6-Amidinoindol-2-carboxamid als Harnmetabolit des 261/115.

Die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten von DAPI bzw. 261/115 abgeleiteten Carbonsäuren (2b bzw. 3b) wurden als Vergleichssubstanzen bei der Strukturermittlung der Stoffwechselprodukte der beiden Diamidine eingesetzt, wodurch eine Hydrolyse der Amidingruppe in vivo zur freien Carboxylfunktion ausgeschlossen werden konnte ⁹⁵⁾.

B. C l e m e n t ⁹⁶⁾ beschrieb bei einfachen Benzamidinen eine N-Oxidation der Amidin- zur Amidoxingruppe in vitro durch Leberzellfraktionen (Mikrosomen). Inwieweit sich dieser Befund auf die trypanociden Diamidine übertragen läßt, bleibt abzuwarten.

1.3.3. Trichlor-s-triazin als Brückenglied zwischen physiologisch aktiven Substanzen und Makromolekülen

Das aus der Farbstoffchemie stammende Trichlor-s-triazin (Cyanurchlorid), das schon in der Arzneimittelfchemie (s. 1.1.1.) als Brückenglied Verwendung fand, wird heute immer häufiger seiner hohen Reaktivität und vor allem der Reaktionsselektivität wegen eingesetzt, um physiologisch aktive Substanzen kovalent an makromolekulare Träger zu binden.

So kann z.B. DNA über Cyanurchlorid an Cellulose gebunden und damit immobilisiert werden. Mit Hilfe dieses Systems können, etwa vergleichbar mit der Affinitätschromatographie, DNA-bindende Proteine getrennt und gereinigt werden ⁹⁷⁾.

Immobilisierte DNA wird auch verwendet, um die Bindung potentieller Arzneimittel zu studieren ⁹⁸⁾.

W. M ü l l e r ⁹⁹⁾ verknüpfte in Umkehrung dieser Methode basenspezifische DNA-Liganden über Ester- bzw. Etherbindungen kovalent mit Polyethylenglycolen (PEG) und konnte so mittels Gelelektrophorese DNA's unterschiedlicher Basenzusammensetzung trennen.

Die Verbindungen 22a und 22b, in denen ein Derivat des ausgeprägt AT-spezifisch bindenden DAPI bzw. dessen Imidazolinanalogon mit Cyanurchlorid verknüpft ist, könnten nun ebenfalls an PEG gebunden und wie beschrieben genutzt werden. Diese mögliche Erweiterung seiner Methode wird derzeit von W. M ü l l e r erprobt.

Die nicht fluoreszierenden 22a und 22b entwickeln durch Austausch eines Chloratoms im Molekül gegen irgendein Nucleophil eine lebhaftere, blaue, analytisch hochwillkommene Fluoreszenz. Die kovalente Verknüpfung der Verbindungen mit Immunglobulinen soll nun zu fluoreszierenden Antikörpern führen, die eine fluoreszenzmikroskopische Beobachtung von Immunreaktionen erlauben könnten. Erste Immunofluoreszenz-Versuche werden derzeit bei H. W. B a e n k l e r am Institut für klinische Immunologie der Universität Erlangen-Nürnberg durchgeführt.

2. Chemisch-theoretischer Teil

2.1. Amidoxime und deren Reduktion zu Amidinen

2.1.1. Grenzen der "Pinner-Reaktion"

Amidinverbindungen wurden in unserem Arbeitskreis bisher hauptsächlich nach der bewährten Methode von A. P i n n e r⁴⁾ dargestellt.

Dabei werden Nitrile in Chloroform oder Nitrobenzol und absolutem Ethanol oder Methanol durch Sättigen mit Chlorwasserstoffgas in die Imidoester-hydrochloride überführt. Diese werden in mit Ammoniakgas gesättigtem, absolutem Ethanol oder Methanol zu den gewünschten Amidin-hydrochloriden umgesetzt.

An die Grenzen dieser Reaktion stieß R. H o l z h e i d⁵⁾ beim Versuch 2-(4-Carboxyphenyl)indol-6-carboxamidin zu synthetisieren. Bei der Darstellung des Imidoesters wurde die Carboxylgruppe verestert, die anschließende saure Hydrolyse auf der Amidinstufe gelang nicht, und im alkalischen Milieu entstand aus der Amidin-Gruppe das Säureamid.

Auch G. W a g n e r, Ch. G a r b e und P. R i c h t e r⁶⁾ berichten über eine Veresterung als Nebenreaktion bei der Darstellung der 4-Amidinozimtsäure, wobei ihnen allerdings die saure Hydrolyse des Esters gelang.

Ebenfalls von P. R i c h t e r und G. W a g n e r⁷⁾ wurde die Synthese von 3- und 4-Amidinobenzaldehyd veröffentlicht. Die Imidoester konnten unter der Voraussetzung zu den Amidinen umgesetzt werden, daß man während der Amidinbildung ein Aufeinandertreffen unprotonierter Amidin- und freier Aldehydgruppen verhinderte, und so eine Selbstkondensation⁸⁾ vermieden wurde. Die Autoren beschränkten hierzu zwei Wege: Die Imidoester-Basen mit freier Aldehydfunktion wurden einerseits mit äquimolaren Mengen Ammonium-

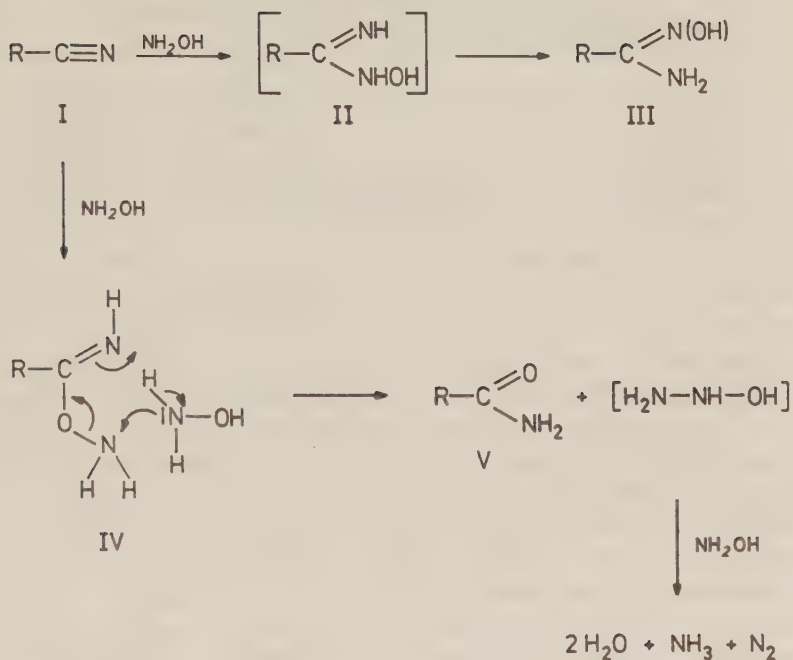
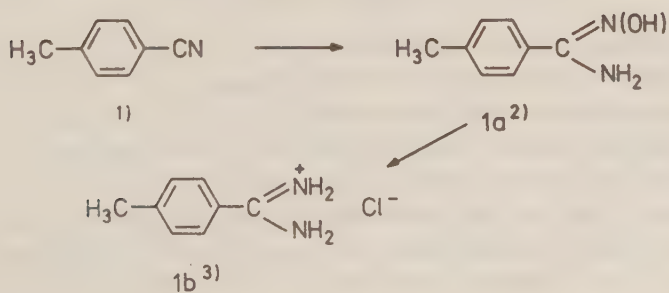
chlorid in wäßrig-alkoholischer Lösung umgesetzt, andererseits konnte die Aldehydfunktion auf der Stufe der Imidoester-hydrochloride acetalisiert und die so geschützten Verbindungen mit alkoholischer Ammoniaklösung in die gewünschten Amidinobenzaldehydacetal-hydrochloride überführt werden.

H. G r i e ß m e i e r ⁹⁾ benutzte den erstbeschriebenen Reaktionsweg zur Synthese von 5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd, der allerdings mit Ammoniumchlorid verunreinigt war und aufgrund der notwendigen, aufwendigen Reinigung nur in sehr geringer Ausbeute anfiel.

Für eine Darstellung von 6-Amidinoindol-2-carbaldehyd sind beide Methoden unbrauchbar, da sich der Ansatz schon unter den Bedingungen der Imidoesterbildung, d.h. der ersten Stufe der Pinner-Reaktion, dunkelrot verfärbt und im DC viele Produkte nachweisbar sind. Vermutlich reagiert dabei der 6-Cyanindol-2-carbaldehyd ^{19, 22, 23)} im sauren Medium mit sich selbst, im Sinne einer elektrophilen Substitution der reaktiven 3-Stellung des Heterocyclus ^{21a)}.

Eine weitere Limitierung seiner Methode beschrieb

A. P i n n e r ^{4, 10)} selbst, als er fand, daß sich viele orthosubstituierte Benzonitrile nicht oder nur unvollständig zum Imidoester umsetzen ließen. Diese Beobachtung konnte H. G r i e ß m e i e r ⁹⁾ bestätigen, dem es nicht gelang, 5-Cyan-6-methoxy-2-phenyl-1-benzofuran-derivate in die entsprechenden Amidinverbindungen zu überführen.

FORMELSCHEMA CFORMELSCHEMA 1

2.1.2. Darstellung von Amidinen aus Nitrilen im neutralen oder alkalischen Milieu

Eine elegante Synthese des 2-Aminobenzamidin veröffentlichte H. C. C a r r i n g t o n ¹¹⁾, der durch Addition von Hydroxylamin an 2-Aminobenzonitril das 2-Aminobenzol-1-carboxamidoxim erhielt und dieses katalytisch zum Amidin reduzierte.

Dieses schon 1943 von M a y & B a k e r Ltd. ^{12a, b)} patentierte Verfahren besteht vor allem dadurch, daß die Anlagerung von Hydroxylamin im soda-alkalischen oder neutralen Medium verläuft und auch für die katalytische Reduktion in Alkoholen keine sauren Bedingungen benötigt werden. Alle Nebenreaktionen, die bei der Pinner-Reaktion durch die Umsetzung zum Imidoester-hydrochlorid in chlorwasserstoffgasgesättigtem Alkohol ablaufen, fallen somit bei dieser Methode weg, und es sollte möglich sein, mit Carboxylgruppen-, mit Carbaldehydacetalgruppen- und in ortho-Position substituierte Amidinverbindungen zu synthetisieren. Dieses Verfahren sollte nun im Rahmen dieser Arbeit auf Cyanindol- und Cyanbenzofuranderivate übertragen werden.

2.1.3. Darstellung von Amidoximen am Beispiel Toluol-4-carboxamidoxim (1a) ²⁾

Die Synthese von aliphatischen und aromatischen Amidoximen ist in der Literatur schon lange bekannt ^{17, 40)}.

Dabei hat sich unter mehreren beschriebenen Verfahren ⁴⁰⁾ die Anlagerung von Hydroxylamin an die entsprechenden Carbonitrile zur Darstellung dieser funktionellen Gruppe durchgesetzt. Auch in der modernen Arzneimittelsynthese kommt diese Methode zum Einsatz, um 4-Nitrobenzol-1-carboxamidoxim, eine Vorstufe des Berenil^R, herzustellen ²⁹⁾.

Um eine allgemeine Anwendbarkeit des Verfahrens zu überprüfen, waren Reaktionsbedingungen und eventuell ablaufende Nebenreaktionen am Beispiel der Synthese von Toluol-4-carboxamidoxim (1a) ²⁾ zu studieren.

Zunächst versuchte ich, Toluol-4-carbonitril ¹⁾ nach der Vorschrift von L. H. S c h u b a r t ²⁾ mit äquivalenten Mengen Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumcarbonat sicc. in einer Ethanol/Wasser-Mischung bei 80 - 90 °C umzusetzen. Bei diesem Ansatz konnte im DC neben Ausgangsmaterial nur sehr wenig Reaktionsprodukt nachgewiesen werden.

Um die Hydroxylamin-base besser aus ihrem Salz freizusetzen, wurde, den Angaben von J. P i n n o w und C. S ä m a n n ¹⁴⁾ zur Darstellung von 2-Aminobenzol-1-carboxamidoxim folgend, mit Natriumethylat als Base gearbeitet. Bei 100 °C Reaktionstemperatur unter Druck erbrachte dieser Versuch zwar eine quantitative Umsetzung, es entstand aber nicht das gewünschte 1a, sondern 4-Methylbenzol-1-carboxamid. Dies konnte nach Synthese der Vergleichssubstanz ¹⁵⁾ mittels DC- und Schmelzpunktübereinstimmung eindeutig nachgewiesen werden.

Die Verwendung von Natriumcarbonat als Base und Dimethylformamid als Lösungsmittel ¹⁶⁾, das eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 100 °C ohne Autoklaven ermöglichte, erbrachte, wenn auch durch unvollständige Umsetzung in geringer Ausbeute, erstmals 1a.

Bei der Optimierung der Reaktion erwies sich eine Methanol/Wasser-Mischung bei einer Reaktionstemperatur von 95 °C in der Gußstahlbombe als bestes Lösungsmittel. Allerdings mußte, um die Reaktion quantitativ ablaufen zu lassen, mit einem doppelten Überschuß an Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumcarbonat sicc. gearbeitet werden. Die Beobachtung, daß sich die freigesetzte Hydroxylamin-base im Laufe der Reaktion zersetzt, machten auch D. M. B a i l e y und C. G. de G r a z i a ¹⁶⁾ bei der Darstellung von Hydroxyguanidinen

und setzten daher mehrfach molare Überschüsse der beiden Reagenzien ein.

Trotz mehrfacher Variierung des Lösungsmittelgemisches, der Reaktionstemperatur und -dauer und der eingesetzten Reagenzienmenge konnte die als Konkurrenzreaktion ablaufende Säureamidbildung nie vollständig unterdrückt werden.

Schon J. P i n n o w und C. S ä m a n n ¹⁴⁾ beschrieben diese Nebenreaktion, L. S t e p h e n s o n, W. K.

W a r b u r t o n und M. J. W i l s o n ¹⁷⁾ lieferten einen Beitrag zur Aufklärung des Mechanismus (Formelschema C).

Sie konnten zeigen, daß die Carboxamidbildung nicht auf eine Hydrolyse zurückzuführen ist. Am Beispiel der Reaktion von äquimolaren Mengen 4-Nitrobenzonitril und Hydroxylamin wiesen sie als Endprodukte qualitativ Stickstoff, qualitativ und quantitativ Carboxamidoxim- (40 %), Carboxamid- (18 %), nicht umgesetzte Nitrilverbindung (42 %) und Ammoniak nach.

Die erhaltenen Ergebnisse machen folgenden Reaktionsablauf wahrscheinlich:

In der Hauptreaktion addiert Hydroxylamin an die $C \equiv N$ -Bindung (I), um über die Zwischenstufe (II) das Carboxamidoxim (III) zu bilden. Abhängig von anderen Substituenten und damit von der positiven Teilladung am Nitrilkohlenstoff wird dieser, bei stark elektronenziehenden Substituenten in beträchtlichem Ausmaß, vom elektronegativeren Element (Sauerstoff) des ambidenten Nucleophils Hydroxylamin angegriffen. Die gebildete Zwischenverbindung (IV) reagiert nach einem postulierten Mechanismus mit weiteren zwei Molekülen Hydroxylamin zum Carboxamid (V), wobei Wasser, Ammoniak und Stickstoff entstehen.

Diese unerwünschte Nebenreaktion veranlaßte die Autoren, aromatische Nitrile mit elektronenziehenden Substituenten zunächst in die Thiocarboxamide zu überführen und diese mit

Hydroxylamin zu reinen Carboxamidoximen umzusetzen.

Um diesen zusätzlichen Reaktionsschritt zu umgehen, kann das oben erwähnte Gemisch aus nicht umgesetzter Ausgangsverbindung, Carboxamid und dem gewünschten Carboxamidoxim in vielen Fällen auch mit konzentrierter Natronlauge versetzt werden, wobei das Carboxamidoxim in Lösung geht, während die Neutralstoffe ungelöst bleiben. Nach dem Neutralisieren des Filtrates mit Eisessig erhält man das Carboxamidoxim in sehr reiner Form.

Diese von H. L o e w e ²⁹⁾ verwendete Methode sollte bei den orientierenden Vorversuchen zur Addition von Hydroxylamin an die Modellverbindungen 2-(4-Cyanphenyl)indol-6-carbonitril und 2-(4-Cyanphenyl)-1-benzofuran-5-carbonitril zum Einsatz kommen, die bei vollständiger Umsetzung der Carbonitrilgruppen (IR-Spektrum) neben den erwünschten Dicarboxamidoximen auch in erheblichen Prozentsätzen die beiden möglichen Kombinationen der Monocarboxamidoxim/Monocarboxamid-Verbindungen (IR-Spektrum, Massenspektrum, DC) ergaben. Aufgrund der Schwerlöslichkeit der Dicarboxamidoxime in konzentrierten Laugen versagte hier jedoch dieses Verfahren.

Eine Reindarstellung der Dicarboxamidoxime muß wohl in beiden Fällen über die Dithiocarboxamide erfolgen, worauf aber bei diesen Modellverbindungen, die problemlos über die Imidoester in die Amidine überführt werden können (Formelschema B - XVI, XVII), verzichtet wurde, da das Ziel dieser Arbeit, die Synthese von Amidinen, die über die Pinner-Reaktion nicht zugänglich sind, weiter verfolgt werden sollte.

Im weiteren Verlauf der vorliegenden Arbeit mußte auch von keinem der beiden Reindarstellungsverfahren mehr Gebrauch gemacht werden, da sich mitentstandenes Carboxamid, welches nur bei den Verbindungen 1a und 9a auftrat, durch Kristallisation eliminieren ließ.

Auch Toluol-4-carboxamidoxim ließ sich durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Wasser mit Aktivkohlezusatz rein darstellen.

2.1.4. Hydrierung von Amidoximen zu Amidinen am Beispiel Toluol-4-carboxamidin-hydrochlorid (1b)

1943 wurde von der Fa. M a y & B a k e r Ltd. ein Verfahren zur Darstellung von Amidinen durch katalytische Hydrierung von Amidoximen patentiert ^{12a, b)}, das seither nur wenig benützt worden ist ^{13, 40, 102a)}.

Lediglich die Reduktion des schon in 2.1.3. vorgestellten 4-Nitrobenzol-1-carboxamidoxim zur Berenil^R-Vorstufe 4-Aminobenzol-1-carboxamidin stellt eine moderne Anwendung dieser Methode dar ⁵³⁾.

Da in der Literatur ausschließlich die Hydrierung sehr einfach gebauter Amidoxime beschrieben ist, und die Problematik auftretender Nebenreaktionen nur gestreift wurde ¹¹⁾, waren die angegebenen Reaktionsbedingungen erst an der Modellverbindung Toluol-4-carboxamidin-hydrochlorid (1b) zu überprüfen, bevor das Verfahren auf die heterocyclischen Verbindungen übertragen wurde.

Zunächst wurde versucht, Toluol-4-carboxamidoxim (1a) nach den bekannten Literaturvorschriften ^{11, 12, 13)} zum entsprechenden Amidin zu reduzieren. Dazu wurde in ethanolischer Lösung mit Raney-Nickel als Katalysator bei 30 bar und 65 °C 5 Stunden lang hydriert. Im DC war neben dem erwünschten Toluol-4-carboxamidin - die Vergleichsverbindung wurde nach der Vorschrift von G. G l o c k ³⁾ synthetisiert - im Verhältnis von 1 : 1 Toluol-4-carboxamid nachweisbar, das unter den angegebenen Reaktionsbedingungen vermutlich durch Hydrolyse der schon gebildeten Amidinbase entstand.

H. C. C a r r i n g t o n ¹¹⁾ berichtet auch, daß das 2-Aminobenzol-1-carboxamidin-hydrochlorid von ihm nicht rein dargestellt werden konnte. Dies deckt sich mit den Erfahrungen bei der Pinner-Reaktion, daß durch Hydrolyse entstandenes Carboxamid präparativ nur unter großen Verlusten von der Amidinverbindung zu trennen ist.

Da die beschriebene Methode ein breites Anwendungsspektrum finden sollte, wurde nun versucht, die Reaktionsbedingungen so zu verändern, daß eine Carboxamidbildung als Nebenreaktion nicht mehr stattfand.

R. P. M u l l, R. H. M i z z o n i, M. R. D a p e r o und M. E. E g b e r t ¹⁸⁾ suchten zur Reduktion aliphatischer Carboxamidoxime mildere Reaktionsbedingungen, da bis zu diesem Zeitpunkt nur die katalytische Hydrierung aromatischer Carboxamidoxime mit Raney-Nickel bei erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck beschrieben worden war. Sie variierten den Katalysator und konnten mit einem 5 % Rhodium/Aluminium-Katalysator bei Raumtemperatur und 3 bar Druck in der PARR-Apparatur hydrieren. Auch mit Palladium/Kohle konnten die Autoren unter milden Bedingungen reduzieren.

Da ich von der Voraussetzung ausging, daß die Carboxamidbildung auf einer Hydrolyse schon gebildeter Amidinbase beruhte, versuchte ich mit Raney-Nickel als Katalysator bei Raumtemperatur und nur leicht erhöhtem Druck in der PARR-Apparatur, die Drücke bis 5 bar erlaubt, schonend zu hydrieren. Schon die ersten Versuche unter diesen sehr milden Bedingungen bestätigten die Hypothese.

Optimale Bedingungen für die völlig einsinnig verlaufende Reduktion zu Toluol-4-carboxamidin waren schließlich eine methanolische Lösung des Carboxamidoxims und ein Wasserstoff-Druck von 3 bar bei Raumtemperatur.

Die milden Bedingungen verlängerten die Reaktionszeit beträchtlich; die Hydrierung von 1 g 1a dauerte 72 Stunden,

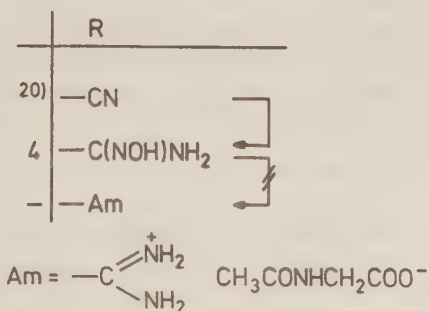
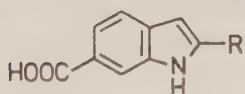
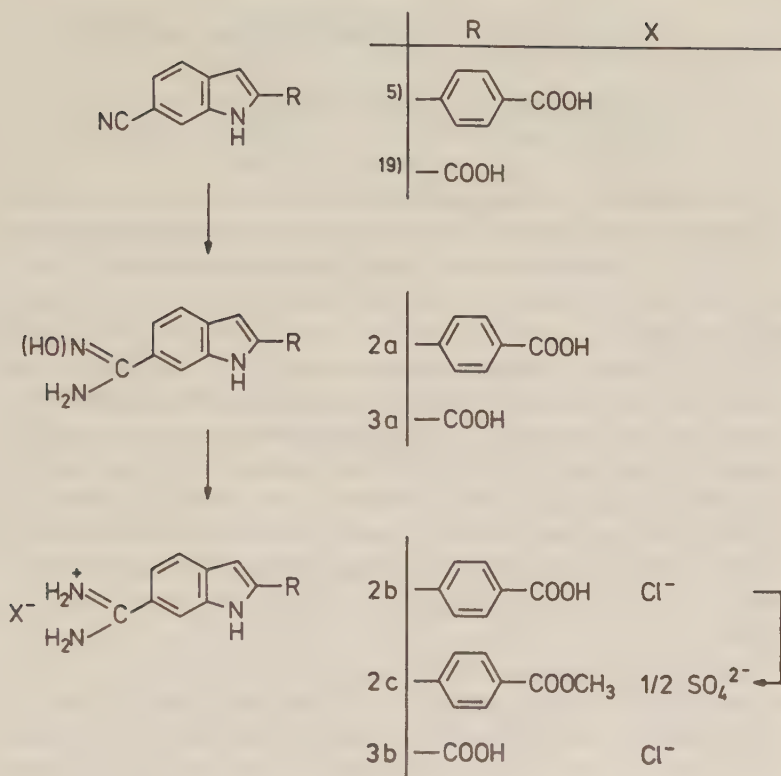
was aber wegen der hohen Reinheit des entstehenden Carboxamidins in Kauf genommen wurde.

Die Reaktionszeit kann durch mehrmalige Zugabe von frischem Raney-Nickel jeweils nach 24 Stunden verkürzt werden, da sie auch von der Aktivität des eingesetzten Katalysators abhängig ist. Verwendet wurde gebrauchsfertiges Raney-Nickel, das unter Wasser aufbewahrt und kurz vor der Zugabe sorgfältig mit Methanol gewaschen wurde, um anhaftendes Wasser zu entfernen.

Um den Katalysator nach beendeter Umsetzung aus der methanolischen Lösung quantitativ zu entfernen, wurde über Celite abgesaugt und, falls die Lösung durch geringe Mengen Nickel in kolloidaler Form noch leicht getrübt war, bei 4000 U/min zentrifugiert.

Das Amidin-hydrochlorid 1b wurde durch Zutropfen von konz. Salzsäure zur methanolischen Lösung der Amidinbase gebildet und anschließend durch Zusatz von Ether gefällt.

FORMELSCHEMA 2



2.2. Indolderivate mit Amidino- und Carboxylfunktion

2.2.1. 2-(4-Carboxyphenyl)indol-6-carboxamidin-hydrochlorid (2b)

Im Zusammenhang mit der Strukturaufklärung der Metaboliten von "DAPI" interessierte als Vergleichsverbindung das 2-(4-Carboxyphenyl)indol-6-carboxamidin-hydrochlorid (2b), das, wie bereits dargelegt, durch die Pinner-Reaktion nicht zugänglich war ⁵⁾.

2-(4-Carboxyphenyl)indol-6-carbonitril ^{5, +)} wurde mit einem fünffachen Überschuß Hydroxylamin-hydrochlorid in einer Ethanol/Wasser-Mischung bei einem mit konz. Ammoniaklösung eingestellten pH von 7 zum 2-(4-Carboxyphenyl)indol-6-carboxamidoxim (2a) umgesetzt. Beim Arbeiten in neutralem Milieu fiel das Endprodukt in reiner Form aus der siedenden Lösung aus, während bei Verwendung von Natriumcarbonat als Base im alkalischen Milieu Isolierungsschwierigkeiten auftraten.

Das Amidoxim 2a wurde in Methanol suspendiert und mit Raney-Nickel bei 3 bar hydriert. Die Aufarbeitung des Ansatzes erwies sich als recht schwierig, da die gebildete Amidin-base in Methanol unlöslich war. Nachdem der Versuch, den Katalysator quantitativ mit einem Magnetstab aus der Lösung zu entfernen, fehlgeschlagen war, sollte die Amidin-base mit äquimolaren Mengen Acetursäure oder Ammoniumchlorid ins lösliche Salz überführt werden. Auch dies mißlang, da eine vollständige Protonierung der Base nicht erfolgte.

+ Für eine Substanzprobe danke ich
Herrn Dr. R. Holzheid

Durch Einleiten von trockenem Chlorwasserstoffgas in die methanolische Suspension ließ sich zwar das lösliche Hydrochlorid darstellen, aber beim Einengen der Lösung am Rotationsverdampfer entstand auch bei niedrigen Wasserbadtemperaturen in erheblichem Maße der Carbonsäuremethylester. Schließlich wurde das Amidin-Hydrochlorid (2b) mit 2N-Salzsäure gebildet, wobei in Kauf genommen wurde, daß ein Teil des Katalysators als Nickelchlorid in Lösung ging. Da das Nickelsalz mit Acetylaceton nicht ausreichend komplexiert werden konnte, wurden Amidin- und Nickelsalz gemeinsam mit Ether aus der methanolischen Lösung gefällt. Die Abtrennung des Nickelchlorids erfolgte durch sorgfältiges Digerieren des Gemisches in 2N-Salzsäure.

Um neben dem Massenspektrum einen weiteren Beweis zu erhalten, daß die Carboxylgruppe bei der Umwandlung des Nitrils ins Amidin-hydrochlorid erhalten geblieben war, wurde 2b in der Siedehitze mit Methanol/konz. Schwefelsäure behandelt.

Aus dem Ansatz kristallisierte das schwefelsaure Salz des 2-(4-Methoxycarbonylphenyl)indol-6-carboxamidin (2c), das im DC-Fließverhalten in verschiedenen Fließmittelgemischen mit der von R. H o l z h e i d ⁵⁾ nach Pinner synthetisierten Vergleichsprobe identisch war. Auch das Massenspektrum bestätigte die Struktur von 2c.

2.2.2. 6-Amidinoindol-2-carbonsäure-hydrochlorid (3b)

Die erfolgreiche Synthese von 2b legte es nahe, auch das "phenylverkürzte" 6-Amidinoindol-2-carbonsäure-hydrochlorid (3b) herzustellen, das im Hinblick auf die Untersuchung des Metabolismus von 261/115 von Bedeutung war.

6-Cyanindol-2-carbonsäure ¹⁹⁾ wurde analog 2a zur 6-(N-Hydroxyamidino)indol-2-carbonsäure (3a) umgesetzt. Durch ka-

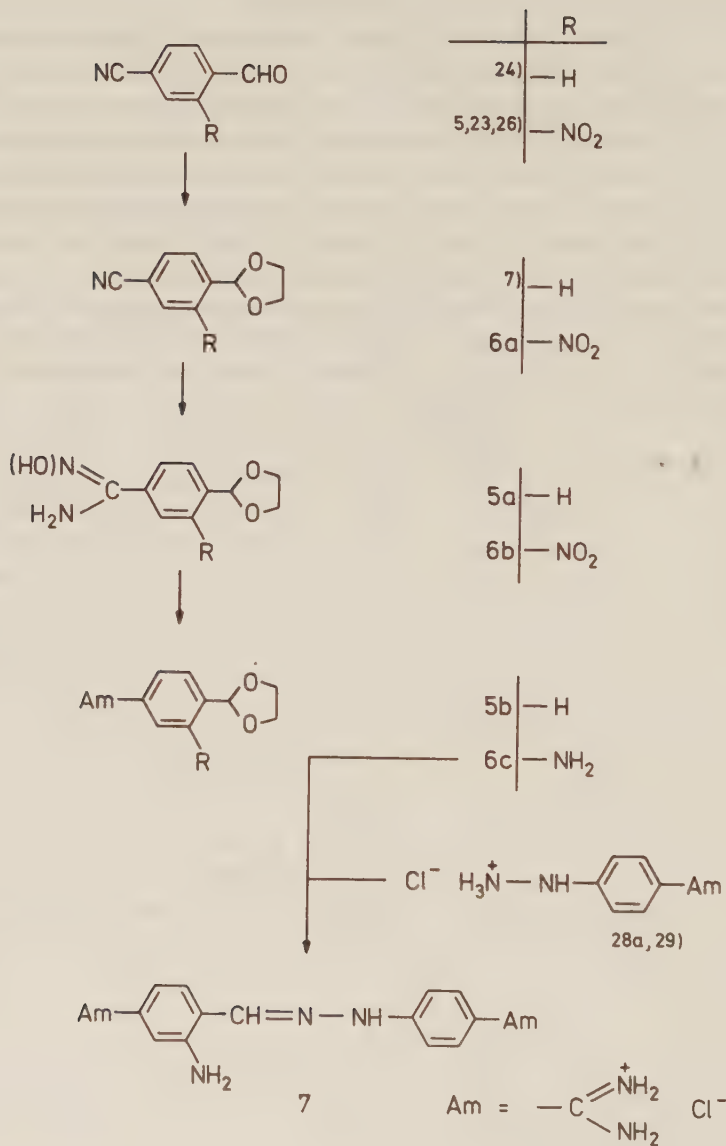
talytische Hydrierung analog 2b wurde die Amidin-base von 3b gewonnen, die im Gegensatz zur Base des 2b in Methanol ausreichend löslich war. Der Katalysator ließ sich problemlos abtrennen und das Hydrochlorid wurde durch Zusatz einer etwa äquimolaren Menge konz. Salzsäure gebildet. Versuche, die durch Metabolisierung des 261/115 möglicherweise gebildete andere Carbonsäure, die 2-Amidinoindol-6-carbonsäure, zu synthetisieren, schlugen fehl. Die als Ausgangsmaterial benötigte 2-Cyanindol-6-carbonsäure ⁺⁾ konnte von J. Ruff ²⁰⁾ nur in Milligrammengen durch Oxidation des entsprechenden Aldehyds ¹⁹⁾ dargestellt werden. Bei der Umsetzung zur 2-(N-Hydroxyamidino)indol-6-carbonsäure (4) nach der zur Darstellung von 2a und 3a bewährten Methode fiel auf, daß eine sehr viel kürzere Reaktionszeit benötigt wurde. Das nicht sehr stabile Amidoxim 4 sollte nun analog 2b und 3b zum Amidin reduziert werden, wobei allerdings im DC schon während der katalytischen Hydrierung neben Ausgangssubstanz mehrere Produkte nachgewiesen werden konnten. Demzufolge wurde im nächsten Versuch bei Normaldruck hydriert, und schon nach 2 Stunden konnte eine quantitativ verlaufende, einsinnige Reaktion beobachtet werden. Das DC zeigte im UV-Licht (366 nm) eine blau-fluoreszierende Verbindung, die sich auch im Rf-Wert von dem nicht fluoreszierenden 4 deutlich unterschied.

Die Isolierung des Produktes scheiterte, da bei der Salzbildung sowohl mit Salzsäure als auch mit Acetursäure und dem anschließenden Einengen der Lösung Zersetzung auftrat. Es entstand ein Gemisch aus 5 bis 8 Substanzen, das durch Massenspektrometrie nicht näher charakterisiert werden konnte.

+ Für eine Substanzprobe danke ich
Herrn Dr. J. Ruff

Die hohe Reaktivität der Nitrilgruppe in der 2-Cyanindol-6-carbonsäure, die schon deren Herstellung fast unmöglich machte und durch die kurze Reaktionszeit zum Amidoxim ⁴ deutlich wurde, trat auch bei der Amidoximgruppe wieder auf, da die anschließende Reduktion unter ungewöhnlich milden Bedingungen ablief. Eine gewisse Instabilität wurde schon beim Amidoxim beobachtet, und so verwunderte es nicht, daß das Amidin laut DC zwar in Lösung nachgewiesen, aber nicht unzersetzt isoliert werden konnte. Bei der Reihe der Zersetzungsprodukte ist wohl unter anderem an eine Decarboxylierung bei der Salzbildung zu denken, die durch die Verwendung der schwachen Acetursäure ausgeschaltet werden sollte.

FORMELSCHEMA 3



2.3. Derivate des 4-Amidinobenzaldehyd, des 6-Amidino-indol-2-carbaldehyd und des 5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd

Die Methode von P. Richter und G. Wagner ⁷⁾ zur Darstellung des 4-Amidinobenzaldehyd war auf den 6-Cyanindol-2-carbaldehyd nicht und auf den 5-Cyan-1-benzofuran-2-carbaldehyd nur sehr schlecht ⁹⁾ übertragbar.

Diese Tatsache legte den Gedanken nahe, die Amidine über die entsprechenden Amidoximverbindungen darzustellen, wobei die Aldehyde durch Acetalbildung geschützt werden sollten, um Nebenreaktionen auszuschließen. Die Acetale sollten unter den Reaktionsbedingungen dieser Methode stabil sein, und damit die Möglichkeit einer Reaktion unprotonierter Amidinbase mit freiem Aldehyd ausgeschlossen werden.

Um die Richtigkeit dieser Arbeitshypothese zu bestätigen, wurde als erstes Ziel ein 4-Amidinobenzaldehydacetal anvisiert.

2.3.1. 2-(4-Amidinophenyl)-1,3-dioxolan-hydrochlorid (5b)

Als besonders hydrolysebeständiges Acetal wurde ausgehend vom 4-Cyanbenzaldehyd ²⁴⁾ das literaturbekannte 2-(4-Cyanphenyl)-1,3-dioxolan ⁷⁾ synthetisiert, und dieses nach der bewährten Methode mit einem fünffachen Überschuß Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumcarbonat in Ethanol zum 2-[4-(N-Hydroxyamidino)phenyl]-1,3-dioxolan (5a) umgesetzt.

Um bei der Hydrochloridbildung aus der Amidinbase eine Hydrolyse des Acetals zu verhindern, wurde dem Hydrieransatz als "feste Salzsäure" eine äquimolare Menge Ammoniumchlorid zugesetzt. Dieses Verfahren ^{7, 25)}, das ursprünglich zur Darstellung von Amidinhydrochloriden aus Imidoesterbasen entwickelt wurde, bewirkt, daß die entstehende Amidinbase

sofort protoniert wird, ohne daß überschüssige Protonen im Ansatz auftreten.

So konnte 5a durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in Methanol bei 3 bar problemlos in das 2-(4-Amidinophenyl)-1,3-dioxolan-hydrochlorid (5b) überführt werden.

2.3.2. 4-Amidino-2-aminobenzaldehyd-4-amidinophenyl-hydrazon-dihydrochlorid (7)

In der Synthesepipeline zur Darstellung des dem Berenil^R nahe verwandten Carbaldehyd-hydrazons (7) war das 2-(4-Amidino-2-aminophenyl)-1,3-dioxolan-hydrochlorid (6c) eine wichtige Zwischenverbindung.

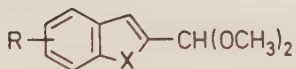
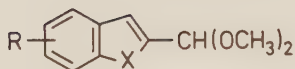
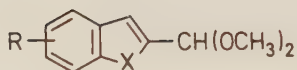
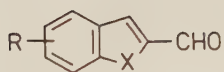
Analog der Synthese von 5b wurde der 4-Cyan-2-nitrobenzaldehyd 5, 23, 26, +) nach der Standardmethode 27) in das 2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (6a) überführt. Daraus war das 2-[4-(N-Hydroxyamidino)-2-nitrophenyl]-1,3-dioxolan (6b) gut zugänglich und konnte entsprechend 5a hergestellt werden.

Die Hydrierung von 6b lieferte in eleganter Weise durch Reduktion der Amidoxim- und der Nitrogruppe in einem Schritt 6c in 70 % Ausbeute. Wie schon bei 5b wurde das Hydrochlorid von 6c während der katalytischen Hydrierung durch Zusatz von äquimolaren Mengen Ammoniumchlorid zur methanolischen Lösung gebildet, wodurch auch eine partielle Protonierung der wenig basischen Aminogruppe vermieden wurde.

Die Kondensation von 6c mit dem noch ausführlich zu besprechenden 4-Amidinophenylhydrazin-dihydrochlorid 28a, 29) in ethanolischer Suspension führte ohne weitere Reagenzienzu-

+ Für eine Substanzprobe danke ich
Herrn U. Mann

FORMELSCHEMA 4

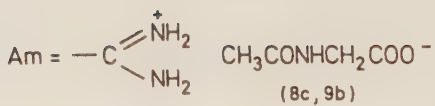


	X	R
19, 22, 23)	NH	6-CN
34)	O	5-CN

8 a	NH	6-CN
30)	O	5-CN

8 b	NH	6-C(NOH)NH ₂
9 a	O	5-C(NOH)NH ₂

8 c	NH	6-Am
9 b	O	5-Am



gab in 60 % Ausbeute zum 4-Amidino-2-aminobenzaldehyd-4-amidinophenylhydrazon-dihydrochlorid (7). Ein Säurezusatz war entbehrlich, da die drei im Ansatz befindlichen Hydrochloride offensichtlich die Hydrolyse des Acetals und die Hydrazonbildung katalysierten.

2.3.3. 6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-hydrazone (10, 11)

Der mehrfach ⁺⁾ beabsichtigte Austausch eines Benzolringes im hochwirksamen HOE 15030 (IX) gegen ein Indolringsystem gab den Anlaß zur Synthese des 6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-dimethylacetal-aceturat (8c) als Ausgangsverbindung für die herzustellenden Hydrazone. Entsprechend der Syntheseplanung für die Amidinobenzaldehydderivate versuchte ich zunächst den 6-Cyanindol-2-carbaldehyd ^{19, 22, 23, ++)} mit Ortho-ameisensäuretrimethylester in Methanol unter Zusatz von ca. 1 ml konz. Salzsäure in das 6-Cyanindol-2-carbaldehyd-dimethylacetal (8a) zu überführen. Bei diesem Versuch zeigte sich schon die Säurelabilität des Indol-aldehyd, da ich im DC nur eine Reihe mehr oder weniger stark fluoreszierender Kondensationsprodukte und nicht das gewünschte 8a erhielt, obwohl die Reaktionsbedingungen den von E. B r e n g e l zur Darstellung des 6-Cyan-3-nitroindol-2-carbaldehyd-dimethylacetal gefundenen ²⁵⁾ entsprachen. Die unsubstituierte, reaktive 3-Position des Indol-aldehyd forderte recht

+) Unveröffentlichte Versuche von Frau Dr. G. Volz, Herrn Dr. W. Steuding und Herrn Dr. J. Ruff

++) Für eine Substanzprobe danke ich Herrn Dr. J. Ruff

eindrucksvoll, insbesondere bei saurer Katalyse, die Suche nach Reaktionsbedingungen, die einen elektrophilen Angriff nicht ermöglichten.

Eine sehr sorgfältig gearbeitete Vorschrift von L. C l a i s e n ³¹⁾ zur Darstellung des Benzaldehyd-dimethylacetals übertrug ich auf den Indol-aldehyd, indem ich die Acetalisierung mit einem hundertstel Milliliter konz. Salzsäure katalysierte, wobei das gewünschte 8a in 70 % Ausbeute erhalten wurde.

Die Umsetzung von 8a zum 6-(N-Hydroxyamidino)indol-2-carbaldehyd-dimethylacetal (8b) gelang in einer Ethanol/Wasser-Mischung mit fünffachem Überschuß Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumcarbonat. Das Hydroxylamin-hydrochlorid wurde der wässrig-ethanolischen Suspension von 8a und Natriumcarbonat nachträglich zugesetzt, um von Beginn an ein alkalisches Reaktionsmedium zu gewährleisten.

Das Amidoxim 8b wurde über einen Zeitraum von 2 1/2 Tagen zur Amidinbase reduziert. Die lange Hydrierzeit konnte durch wiederholte Zugabe von frischem Raney-Nickel etwas verkürzt werden, außerdem wurde beobachtet, daß kleinere Ansätze sehr viel schneller zur quantitativen Reaktion führten. Dies ging jedoch mit einer drastischen Senkung der Ausbeute einher, die bei der katalytischen Hydrierung von Amidoximen, trotz im DC nachgewiesener, vollständiger, einsinniger Umsetzung, generell nur 40 - 70 % betrug.

Die Adsorptionsfähigkeit der Amidinverbindungen an den Filtrierhilfsstoff (Celite) und an die große Oberfläche des in größeren Mengen eingesetzten Katalysators könnte eine Erklärung dafür sein.

Die Amidinbase des 8c sollte nun, nach erfolgter Reduktion, ins Salz überführt werden. Mit Chlorwasserstoffgas, konzentrierter und verdünnter Salzsäure, auch in äquimolaren Mengen, konnten nur rot-gefärbte Kondensationsprodukte erhal-

ten werden. Der Salzbildung vorgeschaltet waren hier vermutlich die Hydrolyse des Acetals und damit alle denkbaren, sauer katalysierten Reaktionen der freien Aldehydgruppe. Der Zusatz von Ammoniumchlorid zum Hydrieransatz, wie bei 5b und 6c, wurde im Hinblick auf das sehr labile Carbaldehyd-dimethylacetal nicht versucht. Erst der Einsatz von Acetursäure (Acetylglycin), die in wässriger Lösung fast neutral reagiert, führte zum Erfolg. Die nach der Hydrierung anfallende, methanolische Lösung der Amidin-base wurde mit äquimolaren Mengen Acetursäure kurz aufgeköcht, wodurch eine vollständige Protonierung erzielt, und 8c in 55 % Ausbeute erhalten wurde.

Die Acetursäure wurde in die Amidinchemie erst von H. J e n s c h ³²⁾ eingeführt, um aus dem säureempfindlichen 1,3-Bis(4-amidinophenyl)triazen das gut wasserlösliche, acetursäure Salz, das Berenil^R, herzustellen.

Die Kondensationen von 8c mit Aminoguanidin-dihydrochlorid ^{33, +)} bzw. 4-Amidinophenylhydrazin-dihydrochlorid ^{28a, 29)} in Ethanol führten nur unter Eisessigkatalyse zu den in Ethanol schwerlöslichen Hydrochloriden 6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-amidinohydrazon-dihydrochlorid (10) und 6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-4-amidinophenylhydrazon-dihydrochlorid (11). Dabei fiel auf, daß zur Hydrazonbildung im Gegensatz zu 7 Eisessigkatalyse nötig war, was wohl auf die schwache Acidität der Acetursäure zurückzuführen sein dürfte.

+ Für eine Substanzprobe danke ich
Herrn Dr. J. Ruff

2.3.4. 5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd-
derivate (9b, 12)

Der 5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd ³⁴⁾ wurde von H. G r i e ß m e i e r nur in angereicherter Form erhalten, was dazu herausforderte, bei dieser Verbindung die Überlegenheit der Amidoximbildung und -reduktion gegenüber der Pinner-Reaktion aufzuzeigen. Besonders interessierte hierbei die Frage, ob das Benzofurangerüst unter den Bedingungen der katalytischen Hydrierung erhalten bleiben würde. R. L. S h r i n e r und J. A n d e r s o n ³⁵⁾ beschrieben bei der Reduktion des 2-Acetyl-1-benzofuran mit Raney-Nickel bei einem Wasserstoffdruck von 2 - 3 bar neben der erwarteten Bildung des sekundären Alkohls auch eine Hydrierung der Doppelbindung zwischen C-2 und C-3 des Benzofuranringes.

Nach einer Vorschrift von E. B r e n g e l ³⁰⁾ wurde der 5-Cyan-1-benzofuran-2-carbaldehyd ^{34, +)} ins Carbaldehyddimethylacetal überführt. Analog 8b konnte das 5-(N-Hydroxyamidino)-1-benzofuran-2-carbaldehyddimethylacetal (9a) dargestellt werden, wobei im DC als Nebenreaktion die Bildung des entsprechenden Carboxamids nachgewiesen wurde. 9a konnte aber DC-rein aus der ethanolischen Lösung in 67 % Ausbeute kristallin erhalten werden.

Die Reduktion des Amidoximderivates 9a lieferte, obwohl sie unter den von S h r i n e r und A n d e r s o n angegebenen Bedingungen durchgeführt wurde, ausschließlich das 5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyddimethylacetal, das sich wie 8c ins acetursäure Salz 9b überführen ließ.

+ Für eine Substanzprobe danke ich
Herrn Dr. G. Schürger

Eine Hydrierung der Doppelbindung im Furanring konnte anhand des Massenspektrums ausgeschlossen werden, wofür die elektronenziehenden Substituenten verantwortlich sein dürften. Um die Struktur von 9b auch chemisch abzusichern, setzte ich den geschützten Aldehyd mit 4-Amidinophenylhydrazin-dihydrochlorid ^{28a, 29)} zu dem schon von H. G r i e ß m e i e r dargestellten ^{9, 34)}, dem 11 analogen 5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd-4-amidinophenylhydrazon-dihydrochlorid (12) um. Das Carbaldehyd-dimethylacetal 9b erwies sich als so stabil, daß die Hydrolyse des Acetals und die Bildung des Hydrazons nicht mehr mit Eisessig katalysiert werden konnten, sondern der pH der Lösung mit konz. Salzsäure auf 3 - 4 eingestellt werden mußte.

Die Daten aus DC, IR- und Massenspektrum sowie der Chlorid-Titration von 12 stimmten mit den von H. G r i e ß m e i e r gefundenen überein.

2.3.5. 4-Amidinophenylhydrazin-dihydrochlorid ^{28a, 29)}

Die Synthese des 4-Amidinophenylhydrazin-dihydrochlorid erfolgte nach einer Hausvorschrift der Firma HOECHST AG ²⁹⁾. Dazu wurde 4-Aminobenzol-1-carbonitril ³⁶⁾ diazotiert und in Abänderung der HOECHST-Vorschrift nicht mit Natriumsulfit, sondern nach A. W e i s s b e r g e r, H. D. P o r t e r und W. A. G r e g o r y ³⁷⁾ mit Zinn-II-chlorid zum 4-Cyanphenylhydrazin reduziert, wodurch bei etwas verminderter Ausbeute ein reineres Produkt erhalten wurde. Aus Stabilitätsgründen wurde das Hydrochlorid gebildet und dieses mit Aceton in natriumacetatgepufferter Lösung zum Aceton-4-cyanphenylhydrazon ^{28a, 29)} kondensiert. Dieser Schritt ermöglicht die anschließende Pinner-Reaktion, da andernfalls eine protonierte Hydrazingruppe das Molekül schwerlöslich machen und damit die Imidoester-bildung er-

heblich beeinträchtigen würde.

Das Hydrazon wurde nun in bewährter Weise unter Feuchtigkeitsausschluß zum Imidoester-hydrochlorid umgesetzt, das in ethanolischer Lösung unter Durchleiten eines Ammoniakgasstromes bei 60 °C in die Amidinverbindung überführt wurde. Mit 2N-Salzsäure wurde das Hydrazon hydrolysiert, und das Amidin-dihydrochlorid in 65 % Ausbeute erhalten.

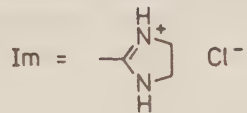
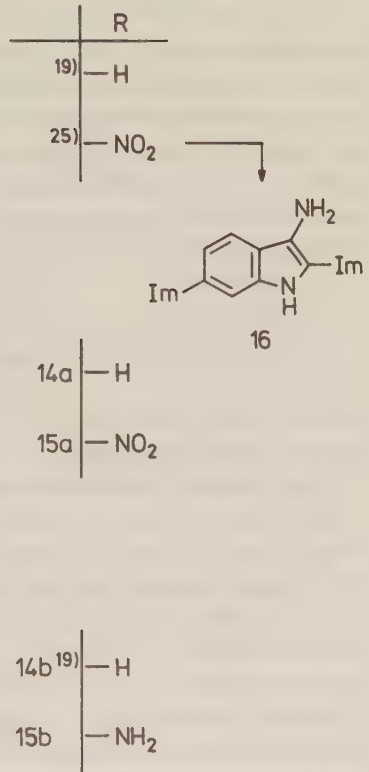
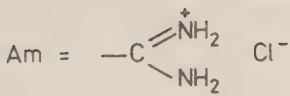
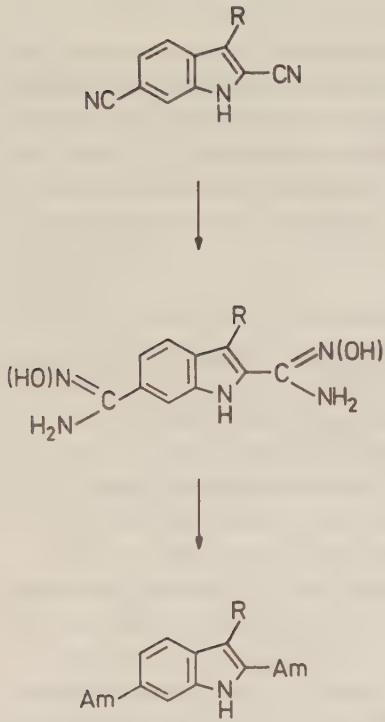
Um die Synthese des 4-Amidinophenylhydrazin zu vereinfachen, war geplant, vom 4-Cyanphenylhydrazin-hydrochlorid ausgehend über das Amidoxim die gewünschte Verbindung darzustellen. Das 4-(N-Hydroxyamidino)phenylhydrazin (13) wurde auch in gewohnter Weise erhalten, nur die lange Reaktionszeit und die geringe, allerdings nicht optimierte Ausbeute fielen aus dem üblichen Rahmen.

Analog der Reduktion von 5a zu 5b wurde nun das Amidoxim 13 katalytisch hydriert, und ein DC-reines Produkt gewonnen, das aber mit der 4-Amidinophenylhydrazin-Vergleichsprobe nicht identisch war. Das Massenspektrum zeigte einen um 15 Masseneinheiten zu niedrigen Molekülpeak.

In den "Methoden der organischen Chemie" ³⁸⁾ sind katalytische Hydrierungen mit Raney-Nickel von ähnlich gebauten, aromatischen Hydrazinverbindungen beschrieben, die im präparativen Maßstab schon bei sehr milden Reduktionsbedingungen, d.h. Normaldruck und Raumtemperatur, die entsprechenden aromatischen Amine liefern.

Dies legte den Schluß nahe, daß auch bei 13 eine Hydrogenolyse der N-N Bindung stattgefunden hatte. Ein DC- und MS-Vergleich mit einer von H. L o e w e ²⁹⁾ erhaltenen Probe des 4-Aminobenzol-1-carboxamidin-dihydrochlorid bestätigte diese Vermutung.

Auch bei mildereren Reduktionsbedingungen wurde aus 13 immer das entsprechende Anilinderivat erhalten, was dafür spricht, daß zuerst die N-N Bindung gespalten und in zweiter Linie das Amidoxim hydriert wird.

FORMELSCHEMA 5

2.4. Diamidoxim-, Diamidin- und Diimidazolinderivate des Indols

Die guten Erfolge mit den Monoamidoximen und den daraus gewonnenen Monoamidinen ermutigten dazu, die Methode auch auf aromatische Dinitrilverbindungen zu übertragen. Als Modellverbindung diente das Indol-2,6-dicarbonitril ¹⁹⁾, aus dem von J. R u f f mittels Pinner-Reaktion das Indol-2,6-dicarboxamidin-dihydrochlorid ¹⁹⁾ (261/115) dargestellt worden ist.

2.4.1. Indol-2,6-dicarboxamidin-dihydrochlorid (14b)

Die von I. D. L a m b und A. C. W h i t e ³⁹⁾ synthetisierten und auch die von F. E l o y und R. L e n a e r s ⁴⁰⁾ tabellarisch zusammengestellten, aromatischen Diamidoximverbindungen wurden in guten Ausbeuten erhalten. Die eigenen Versuche sollten zu den bisher nicht beschriebenen Indol-dicarboxamidoxim-derivaten führen, die als Ausgangsmaterial für die chemotherapeutisch aktiven Diamidinderivate brauchbar erschienen.

Dazu setzte ich, auf die Erfahrungen mit den Monoamidoximen aufbauend, das Indol-2,6-dicarbonitril ^{19, +)} mit fünffachem Überschuß an Hydroxylamin-hydrochlorid und Natriumcarbonat in einer Methanol/Wasser-Mischung um und erhielt in fast quantitativer Ausbeute das Indol-2,6-dicarboxamidoxim (14a). Die anschließende katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel

+ Für eine Substanzprobe danke ich
Herrn Dr. J. Ruff

in methanolischer Lösung bei 3,5 bar Wasserstoffdruck erbrachte in 72-stündiger Reaktionsdauer die Indol-2,6-dicarboxamidin-base. Die Reaktion wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt, wobei auffiel, daß schon nach wenigen Stunden keine Ausgangsverbindung mehr nachgewiesen werden konnte. Neben dem erwünschten Diamidin erschien eine Verbindung, im Rf-Wert zwischen Diamidin- und Diamidoximverbindung liegend, bei der es sich wohl um einseitig reduziertes 14a handelte. Welche der beiden Amidoximgruppen zuerst reagierte wurde nicht untersucht; die Erfahrungen bei der langsameren Hydrierung von 3a im Vergleich zu 4 legen den Schluß nahe, daß als erstes Reduktionsprodukt das 2-Amidinoindol-6-carboxamidoxim entsteht, welches nur langsam zur gewünschten Verbindung reduziert wird.

Die Diamidin-base wurde durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas in die methanolische Lösung in das Dihydrochlorid überführt, und so in 43 % Ausbeute 14b erhalten.

2.4.2. 3-Aminoindol-2,6-dicarboxamidin-dihydrochlorid (15b)

Die Synthese des 3-Amino-derivates von 14b sollte, nach den Erfahrungen von H. C. C a r r i n g t o n ¹¹⁾, dem es gelang, in Nachbarstellung substituierte, aromatische Nitrilverbindungen in das Amidoxim und das Amidin zu überführen, und nach gelungener Darstellung von 14b nach der gleichen Methode, auf diesem Wege möglich sein. Als Ausgangsprodukt wurde das von E. B r e n g e l dargestellte 3-Nitroindol-2,6-dicarbonitril ^{25, +)} gewählt, das analog 14a zum 3-Nitro-

+ Für eine Substanzprobe danke ich
Herrn Dr. E. Brengel

indol-2,6-dicarboxamidoxim (15a) umgesetzt wurde. Im Gegensatz zu 14a war die Nitroverbindung in wässrig-alkalischer Lösung gut löslich, so daß der pH der Lösung zum Ausfällen der Substanz auf 6 eingestellt werden mußte.

Bei der katalytischen Hydrierung des 15a wurde nun die gleichzeitige Reduktion von drei funktionellen Gruppen erwartet. Die Nitroverbindung wurde, unter Zusatz von 2 Äquivalenten Ammoniumchlorid zur Amidin-Hydrochloridbildung, in methanolischer Lösung bei 3 bar 22 Stunden lang hydriert. In erstaunlicher Reinheit fiel dabei das 3-Aminoindol-2,6-dicarboxamidin-dihydrochlorid (15b) an, das zur Abtrennung von Verunreinigungsspuren mit Ether nicht vollständig aus der Lösung gefällt wurde. Die Hydrochloridbildung mit Ammoniumchlorid mußte auf dem schon bei 5b und 6c erprobten Weg erfolgen, da die Behandlung der Amidinbase mit Chlorwasserstoffgas zu einer teilweisen Protonierung der freien Aminogruppe in 3-Stellung führte, und ein stark hygroskopisches, unreines, rotoranges Produkt erhalten wurde.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde nicht untersucht, ob außer dem beschriebenen 15b und dem von C a r r i n g t o n synthetisierten 2-Aminobenzol-1-carboxamidin auch andere in Nachbarstellung substituierte Amidoxime ⁴⁰⁾ zu den Amidinen hydrierbar sind.

Literaturbekannt ⁴⁰⁾ sind aromatische Amidoximderivate mit orthoständigen Substituenten (z.B. 2-Methyl-, 2-Chlor-, 2-Methoxy-, 2-Nitrobenzol-1-carboxamidoxim), die aus den entsprechend substituierten Benzonitrilverbindungen dargestellt wurden, von denen sich einige der Pinner-Reaktion entziehen. Es ist zu erwarten, daß sich alle genannten Verbindungen zu den entsprechenden Amidinderivaten reduzieren lassen.

2.4.3. 3-Amino-2,6-bis-(2-imidazolin-2-yl)indol-
dihydrochlorid (16)

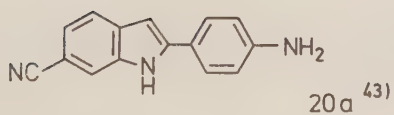
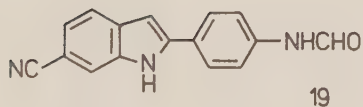
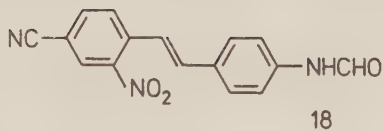
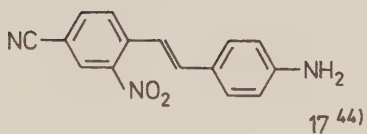
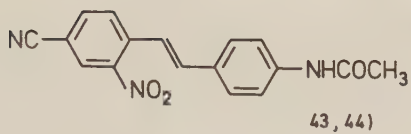
Die Frage nach der Beeinflussung der chemotherapeutischen Aktivität durch Austausch der beiden kationischen Amidin-flanken in 15b gegen ebenfalls kationische Imidazolinflan-ken führte zu dem Wunsch, ein 15b-Analogon, das 3-Amino-2,6-bis-(2-imidazolin-2-yl)indol-dihydrochlorid (16) zu synthetisieren. Nach einer bewährten Patentschrift der Fa. DR. A. WANDER AG ⁴¹⁾ wird die Lösung der Nitrilverbindung in Dimethylformamid und Piperidin mit Schwefelwasserstoff-gas gesättigt, und man erhält nach 1 - 2 Tagen die meist nicht näher charakterisierten Thiocarboxamide, die mit Ethylendiamin in der Siedehitze weiter zu den Imidazolin-verbindungen reagieren. Die Imidazolin-hydrochloride werden durch Protonierung der Basen mit 2N-Salzsäure dargestellt.

Auf diesem Wege sollte zunächst das 3-Nitroindol-2,6-dicar-bonitril ²⁵⁾ in das Dithiocarboxamid überführt werden, wo-bei eine Reduktion der Nitrogruppe nicht ohne weiteres er-wartet werden konnte. K. P. G r i f f i n und W. D. P e t e r s o n ⁴²⁾ legten zwar eine allgemeine Ar-beitsvorschrift zur selektiven Reduktion von Nitrogruppen mit Schwefelwasserstoffgas in ammoniakalischer Lösung vor, dennoch überraschte es, daß trotz Verwendung eines anderen Lösungsmittels und einer anderen Base in erstaunlicher Rein-heit das 3-Aminoindol-2,6-dithiocarboxamid entstand, wie das Massenspektrum eindeutig zeigte.

Diese Verbindung konnte nun problemlos zum Diimidazolin-derivat umgesetzt werden. Einem Vorschlag von H. L o e w e 53, +) folgend, wurde die Lösung der Base in 2N-Salzsäure

+ Herrn Dr. H. L o e w e danke ich sehr herzlich für viele wertvolle Anregungen und praktische Hinweise im Verlauf dieser Arbeit

mit dem doppelten Volumen Isopropanol versetzt. Aus dieser Lösung kristallisierte 16 in reiner Form, ohne daß eine Protonierung der Aminogruppe erfolgte.

FORMELSCHEMA 6

2.5. Amino-s-triazin-derivate des 2-Phenylindols ⁺

Für die Kondensationen mit Cyanurchlorid und Derivaten bot sich als universell einsetzbare Ausgangsverbindung das 2-(4-Aminophenyl)indol-6-carbonitril an, das bereits von R. S c h l e e ⁴³⁾ synthetisiert, aber durch Entacetylierung nur in unreiner Form und niedrigen Ausbeuten erhalten wurde. Dazu wurde 4'-Acetamino-4-cyan-2-nitrostilben ^{43, 44)} nach C a d o g a n ⁴⁸⁾ in das 2-(4-Acetaminophenyl)indol-6-carbonitril ⁴³⁾ überführt. Dessen anschließende, sauer katalysierte Abspaltung der Acetylfunktion gelang nur, wie schon dargelegt, mit mäßigem Erfolg, vermutlich unter teilweiser Hydrolyse der Nitrilgruppe. Die gleiche Beobachtung machte R. H o l z h e i d ⁵⁾, als er versuchte, die analoge "phenoxyerweiterte" Verbindung zu entacetylieren, was ihm weder in alkalischer noch in saurer Lösung vollständig gelang.

Es sollte nun ein neuer Syntheseweg für diese, in größeren Mengen benötigte, Ausgangssubstanz gefunden werden.

2.5.1. 2-(4-Aminophenyl)indol-6-carbonitril (20a) ⁴³⁾

Das gut zugängliche 4'-Acetamino-4-cyan-2-nitrostilben ^{43, 44)}, das durch Kondensation von 4-Methyl-3-nitrobenzonitril ^{45, 46)} mit 4-Acetaminobenzaldehyd ⁴⁷⁾ hergestellt wurde, konnte im Gegensatz zum 2-(4-Acetaminophenyl)indol-6-carbonitril ⁴³⁾ problemlos entacetyliert werden. In Abänderung

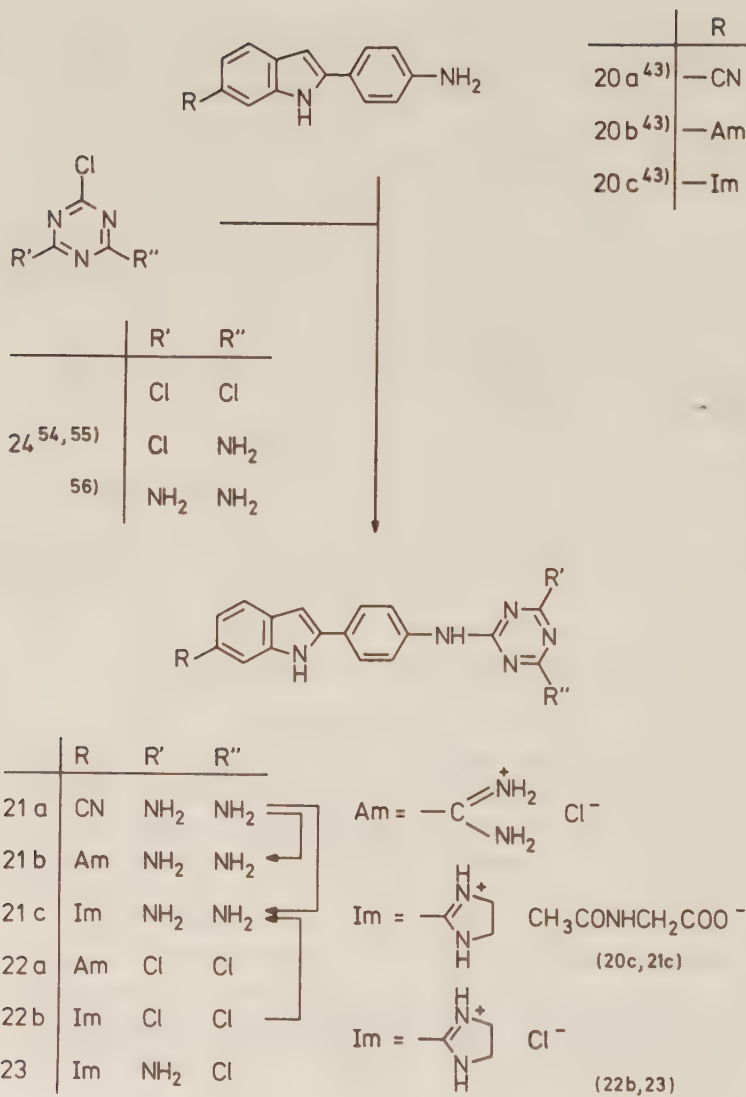
+ Herrn J. H u b e r danke ich für die tatkräftige Unterstützung bei der Optimierung der Herstellungsvorschriften zu dieser Reihe

der Vorschrift von P. P f e i f f e r ⁴⁴⁾, der mit Schwefelsäure und Eisessig arbeitete, hydrolysierte ich mit einer Mischung aus gleichen Teilen konzentrierter Salzsäure und Methanol und erhielt, nach dem Freisetzen der Amin-base aus ihrem Salz, in fast quantitativer Ausbeute das 4'-Amino-4-cyan-2-nitrostilben (17) ⁴⁴⁾. Bei dem reduktiven Ringschluß von 17 mit Phosphorigsäuretriethylester, nach der bewährten Methode zur Darstellung von Indolderivaten von J. I. G. C a d o g a n ^{48, 21b, 23)}, war zu erwarten, daß man das entsprechende Diethylamin-derivat statt der gewünschten Zielverbindung erhielt. Um diese literaturbekannte N-Alkylierung ⁴⁹⁾ zu umgehen, wurde der von W. S t i c h ⁵⁰⁾ am Hause eingeführte Phosphorigsäuretriphenylester zum Ringschluß versucht. Wahrscheinlich wegen der hohen Reaktionstemperatur (360 °C gegenüber 156 °C) konnte im DC, abhängig von der Reaktionsdauer, nur eine steigende Zahl von Zersetzungsprodukten nachgewiesen werden, die wohl durch Thermolyse des 17 entstanden.

Nach diesem Mißerfolg war an den Einsatz einer Schutzgruppe der Aminofunktion gedacht, die einerseits unter den Reaktionsbedingungen des Cadogan-Ringschlusses nicht abgespalten werden, andererseits auf der Stufe des Indols leicht hydrolysierbar sein sollte.

Anstelle der Acetylgruppe wurde die Formylgruppe gewählt. Nach einer Standardmethode ⁵¹⁾ wurde 17 mit 98 - 100 %iger Ameisensäure in der Siedehitze umgesetzt, und in sehr guter Ausbeute das 4-Cyan-4'-formylamino-2-nitrostilben (18) erhalten. Der anschließende reduktive Ringschluß mit Phosphorigsäure-triethylester lieferte in 40 - 50 % Ausbeute das 2-(4-Formylaminophenyl)indol-6-carbonitril (19).

Die etwas schlechtere Ausbeute gegenüber dem entsprechenden Acetylderivat ⁴³⁾ (61 %) ist wohl auf eine etwas bessere Löslichkeit des 19 in Phosphorigsäuretriethylester zurückzuführen. Inwieweit doch eine partielle Abspaltung

FORMELSCHEMA 7

der Formylgruppe bzw. die unterschiedliche Ringbildungstendenz der cis- und trans-Isomeren ^{21b, 48)} die Ausbeute beeinflussten, blieb bei meinen Versuchen unberücksichtigt.

Die Schutzgruppe von 19 konnte nun in einer Lösung von 6 Vol % konz. Salzsäure in Methanol binnen 10 min abgespalten werden, wobei das gewünschte 2-(4-Aminophenyl)indol-6-carbonitril (20a) in 95 % Ausbeute erhalten wurde.

Die wenig aufwendigen Arbeitsvorschriften und die, bis auf den Ringschluß, durchwegs guten Ausbeuten gestatteten die Herstellung größerer Mengen 20a, und machten weitere Versuche zur Vereinfachung der Synthese unnötig.

2.5.2. 2-(4-Aminophenyl)indol-6-carboxamidin-hydrochlorid (20b) und 2-(4-Aminophenyl)-6-(2-imidazolin-2-yl)-indol-aceturat (20c)

H. L o e w e hatte eine Reihe von aromatischen Nitrilverbindungen, die mit einer Aminogruppe substituiert waren, in die entsprechenden Amidinverbindungen überführt ⁵³⁾, indem er zur Imidoesterbildung Glycolmonomethylether einsetzte, der gleichzeitig als Alkoholkomponente und als Lösungsmittel für die sich bildenden, schwerlöslichen Amin-hydrochloride diente. Es bot sich an, dieses Verfahren auf 20a zu übertragen, um das 2-(4-Aminophenyl)indol-6-carboxamidin-hydrochlorid (20b) zu synthetisieren, das bereits R. S c h l e e ⁴³⁾, wie auch das entsprechende Imidazolin-derivat 20c, als Dihydrochlorid durch Hydrolyse der entsprechenden Acetylaminoverbindung dargestellt hatte. Das Imidoester-hydrochlorid konnte durch 8-tägiges Rühren einer Suspension von 20a in chlorwasserstoffgasgesättigtem Glycolmonomethylether gewonnen werden.

Die Zielverbindung 20b sollte als Monohydrochlorid synthetisiert werden, d.h. die Protonierung der Amidinfunktion war

erwünscht, während das aromatische Amin unprotoniert vorliegen sollte, um die nachfolgende Reaktion mit dem Chlor-s-triazinderivat nicht zu behindern. Nach der schon in Abschnitt 2.3.1. erwähnten, von E. Fuchs und E. Brengele²⁵⁾ eingeführten Methode, wurde aus dem Imidoester-hydrochlorid mit 2N-Natronlauge die Imidoesterbase freigesetzt, und diese mit einer äquimolaren Menge Ammoniumchlorid in ammoniakgashaltiger, methanolischer Lösung bei 60 °C zum Amidinhydrochlorid (20b) umgesetzt. Durch die alkalische Behandlung entstand erwartungsgemäß auch das freie aromatische Amin, wodurch 20b als reines Monohydrochlorid in 57 % Ausbeute erhalten wurde. Das entsprechende 2-(4-Aminophenyl)-6-(2-imidazolin-2-yl)-indol-aceturat (20c) konnte ebenfalls aus 20a dargestellt werden. Nach der in Abschnitt 2.4.3. beschriebenen Patentschrift⁴¹⁾ wurde die Imidazolin-base synthetisiert, die aus dem schon genannten Grund mit der berechneten Menge Acetursäure in das Imidazolin-aceturat (20c) überführt wurde.

2.5.3. Kondensation von 20a, 20b und 20c mit s-Triazin-derivaten

Die verwendeten Triazinderivate wurden aus dem käuflichen 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin (Cyanurchlorid) dargestellt. Das 2-Amino-4,6-dichlor-1,3,5-triazin (24)^{54, 55)} wurde nicht nach Literaturvorschrift mit ammoniakgasgesättigtem Alkohol, sondern in wässrig-ammoniakalischer Suspension bei 0 °C synthetisiert, während das 2,4-Diamino-6-chlor-1,3,5-triazin⁵⁶⁾ nach einer Hausvorschrift der Firma HOECHST AG²⁹⁾ durch Reaktion von Cyanurchlorid in einer Mischung aus Dioxan und konz. Ammoniak-Lösung bei 60 - 70 °C erhalten wurde.

Die Reaktionsbedingungen, die zur Umsetzung dieser s-Triazin-derivate mit aminosubstituierten Heterocyclen führen, konnten ausführlich in einer Patentschrift (606497) der Fa. I.G. Farbenindustrie AG (Erfinder: Dr. H. Jensch) 53) studiert werden, in der 2,4-Diamino-chinaldine mit s-Triazin-derivaten zur Umsetzung gebracht werden.

Zunächst wurde 20a in Nitrobenzol bei 150 °C mit 2,4-Diamino-6-chlor-1,3,5-triazin kondensiert, und dabei in 65 % Ausbeute das 2-[4-(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-indol-6-carbonitril (21a) erhalten. Die hohe Reaktionstemperatur ermöglicht auch die Substitution des dritten Chloratoms am Triazinring, während die Substitution des zweiten bei 40 - 60 °C und des ersten bei 0 - 10 °C deutlich mildere Bedingungen erfordern.

Die Amidin- (21b) bzw. Imidazolinverbindung (21c) aus 21a wurden völlig analog der Synthese von 20b bzw. 20c erhalten.

Die anvisierten Verbindungen, die durch Reaktion von 20b bzw. 20c mit Cyanurchlorid synthetisiert werden sollten, stellten die höchsten Anforderungen an die Einhaltung definierter Reaktionsbedingungen. 20b wurde in absolutem Methanol bei 0 °C mit 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin kondensiert, wobei das entstehende 2-[4-(4,6-Dichlor-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-indol-6-carboxamidin-hydrochlorid (22a) im verwendeten Lösungsmittel schwerlöslich und damit leicht abtrennbar war.

Disubstitutionsprodukte, die auf dem DC im UV-Licht (366 nm) kräftig fluoreszieren, während die Zielverbindung nicht fluoresziert, wurden nicht erhalten.

Das entsprechende Imidazolin-derivat (22b) konnte, wahrscheinlich wegen der größeren Lipophilie des 20c gegenüber 20b, durch Kondensation von 20c mit Cyanurchlorid bei 0 bis + 8 °C in einer Aceton/Ether-Suspension in nahezu quantitativer Ausbeute erhalten werden. Auch bei dieser Reaktion

wurde, wie schon bei 10 - 12 beobachtet, gleich das Hydrochlorid durch die bei der Kondensation entstehende Salzsäure aus dem Aceturat erhalten.

Den Beweis, daß das Triazinderivat nicht mit der Imidazolinfunktion des 20c reagiert hatte, lieferte die Umsetzung von 22b mit konz. Ammoniaklösung bei 125 °C. Die beiden Chloratome wurden substituiert, und die entstandene Base des 21c konnte anhand DC-, MS- und IR-Vergleich eindeutig identifiziert werden.

Die chemische Beweisführung, um die beiden anderen, weniger wahrscheinlichen Substitutionsmöglichkeiten für das Cyanurchlorid, den Indol-Stickstoff und die 3-Position am Indol, auszuschließen, gelang nicht. Weder Acetylierungs- noch Diazotierungsversuche ergaben eindeutige Ergebnisse.

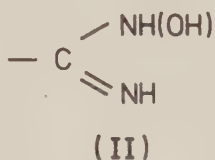
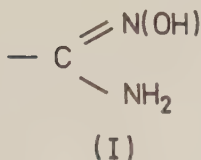
Der Strukturbeweis für 22b konnte erst durch die weiter unten diskutierten ¹H-NMR-Spektren erbracht werden (s. 2.8., Abb. 6, 7).

Aufgrund dieser Spektren und des FAB-Massenspektrums (s. 2.7., Abb. 3), die eindeutig die Struktur von 22b belegen, kann auch die angegebene Struktur des entsprechend dargestellten Amidins 22a als gesichert betrachtet werden.

Die Reaktionsbedingungen für die Zweitsubstitution am Triazinring konnten durch die Kondensation von 20c mit 2-Amino-4,6-dichlor-1,3,5-triazin (24) studiert werden. Dabei wurde in siedendem Methanol das 2-[4-(4-Amino-6-chlor-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-6-(2-imidazolin-2-yl)indolhydrochlorid (23) erhalten.

2.6. Infrarot-Spektren

Die meisten Autoren legen für die Amidoxime die "Amino-Oxim" Form (I) fest, während die andere mögliche, tautomere Struktur, die "Imino-Hydroxylamin" Form (II) die Ausnahme darstellt ¹⁰⁰⁾.



Mit Hilfe der IR-Spektroskopie konnten auch für alle im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Amidoxime Hinweise auf das Vorliegen der tautomeren Struktur (I) erhalten werden.

Vergleichsdaten aus der Literatur ¹⁰⁰⁾ für Amidoxime mit primärer Aminogruppe (Struktur I) sind im folgenden zusammengestellt:

~ 3500 und 3400 cm ⁻¹	NH ₂ -Valenzschwingungen (asymmetrisch und symmetrisch - 2 scharfe Banden)
~ 3300 - 2500 cm ⁻¹	breite Absorption durch assoziierte OH- und NH-Valenzschwingungen
~ 1670 - 1650 cm ⁻¹	C=N-Valenzschwingung (1 starke Bande)
~ 1620 - 1575 cm ⁻¹	NH-Deformationsschwingung (1 Bande)

Die OH-Valenzschwingung kann im festen Zustand (KBr-Preßling) nicht beobachtet werden ¹⁰⁰⁾.

Das IR-Spektrum der ausgewählten Musterverbindung Toluol-4-carboxamidoxim (1a) stimmt gut mit den Literaturangaben überein (s. Abb. 1).

Weitergehende Untersuchungen auch in Bezug auf Konfiguration (E, Z-Isomerie) und Konformation ¹⁰¹⁾ der dargestellten Amidoxime wurden nicht angestellt.

Die Amidine zeigen durchwegs eine auf intermolekularer Assoziation durch Wasserstoffbrückenbindungen beruhende stark verbreiterte NH-Valenzschwingungsbande ^{102b)}, die auch andere im Bereich von $3500 - 3000 \text{ cm}^{-1}$ vorkommende Banden überlagert. Die C=N-Valenzschwingung erscheint um 1650 cm^{-1} , während die NH-Deformationsschwingungsbande im Bereich um 1600 cm^{-1} beobachtet wird.

Die Musterverbindung Toluol-4-carboxamidin-hydrochlorid (1b) ergibt ein solches für Amidine charakteristisches Spektrum (s. Abb. 2).

Die in dieser Arbeit beschriebenen Verbindungen werden durch Angabe aller Banden des IR-Spektrums im Bereich $4000 - 1400 \text{ cm}^{-1}$ charakterisiert.

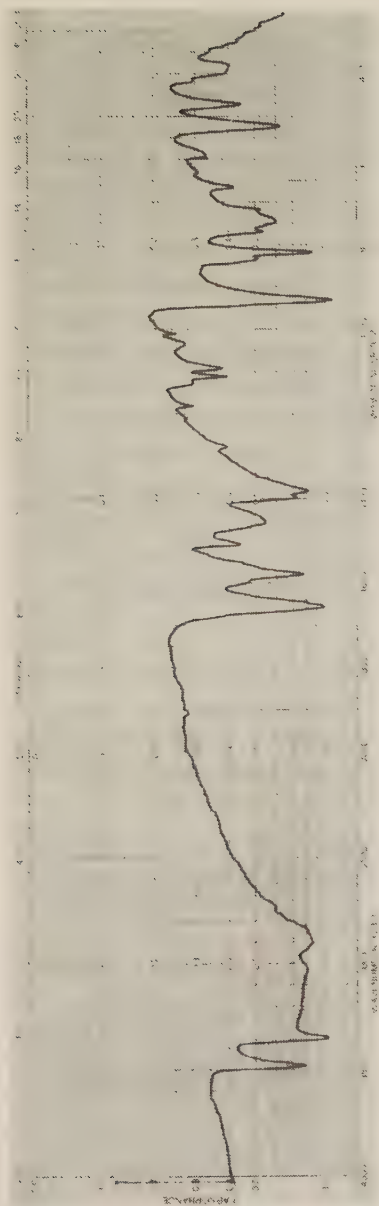


Abbildung 1: IR-Spektrum von 1a (KBr)

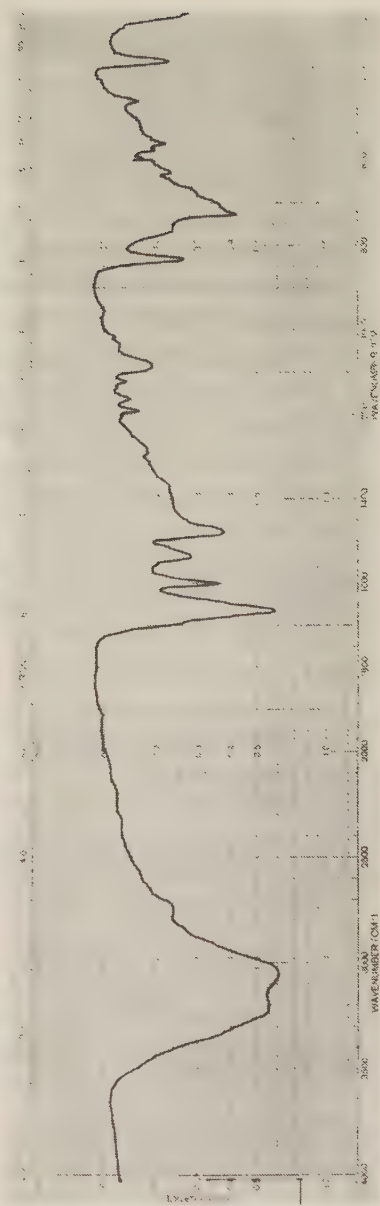


Abbildung 2: IR-Spektrum von 1b (KBr)

2.7. Massenspektren (MS)

Die Massenspektrometrie wurde zur Identifizierung und Charakterisierung der neu synthetisierten Substanzen herangezogen, wobei folgende Regelmäßigkeiten beobachtet wurden:

- a) Die Amidoxime zeigten normalerweise recht intensive Molekülionen. Durch Abspaltung von Ammoniak bzw. Hydroxylamin entstanden meist die Fragmente M^+-17 bzw. M^+-33 , die auf die Amidoximstruktur hindeuteten.
- b) Von den Amidiniumsalzen konnten nur die Molekülpeaks der zugrundeliegenden Basen, die durch Abspaltung der Säuren entstanden, erhalten werden. In wenigen Fällen waren diese Peaks sehr schwach (d.h. $< 1\%$ rel. Intensität) ausgebildet. In der Regel war ausgehend vom Molekülpeak der Amidin-base das durch Ammoniakabspaltung gebildete Bruchstück $M^+(\text{Base})-17$ zu beobachten, das im Zusammenhang mit dem Fehlen der Nitrilbande im IR-Spektrum auf die Amidinstruktur hindeutete.
- c) Die Salze der Imidazolinverbindungen zeigten, wie die meisten Amidiniumsalze, intensive Molekülionen der zugrundeliegenden Basen, sowie, in Übereinstimmung mit Literaturangaben ^{103a)}, die durch Abspaltung von $-\text{CH}_2\text{NH}$ entstandenen Fragmente $M^+(\text{Base})-29$.
- d) Die fragmentreichsten Spektren ergaben die Verbindungen 5a,b, 6b,c, 8b,c, und 9a,b, bei denen neben den Amidoxim- bzw. Amidingruppen auch die geschützten Aldehydfunktionen in Bruchstücke zerfielen.
Die 1,3-Dioxolane zeigten dabei den charakteristischen M^+-1 (H) Peak ^{103b)}, während bei allen Carbaldehyd-dimethylacetalen das Fragment M^+-31 ($-\text{OCH}_3$) beobachtet wurde (M^+ ist bei den Amidiniumsalzen auf die Base bezogen).

Das nicht verdampfbare s-Triazinderivat 23 und das Hydrazon 11, bei dem im Elektronenstoßionisierungs (EI)-Spektrum als Ion mit der höchsten Masse das $(M^+ - 2 \text{ HCl}, - 2 \text{ NH}_3)$ -Bruchstück auftrat, wurden mit der Felddesorptions (FD)-Technik massenspektrometrisch untersucht. Die Substanz muß bei dieser Methode vor der Ionisation nicht verdampft werden ¹⁰⁴).

Das MS zeigte im Fall des 23 das Molekülion (M^+) und das Quasimolekülion ($M^+ + \text{H}$) der zugrundeliegenden Base (s. 3.6.2.), bei 11 nur das ($M^+ + \text{H}$) Quasimolekülion der Base (s. 3.4.3.) und den für Amidine charakteristischen Zerfall.

Vom ebenfalls nicht verdampfbaren Dichlor-s-triazinderivat 22b (s. 3.6.2.) konnte auch mit Hilfe der FD-Technik kein Spektrum mehr erhalten werden ¹⁰⁵). Erst durch den Einsatz der neuen "Fast Atom Bombardment" (FAB)-Ionisierungsmethode ¹⁰⁶), die sich zur Ionisierung polarer schwerflüchtiger oder nicht-flüchtiger Verbindungen eignet, konnte von 22b ein MS erhalten werden, welches das Quasimolekülion ($M^+ + \text{H}$) zeigte (s. Abb. 3).

Die im Experimentellen Teil (s. 3.) dieser Arbeit aufgeführten Massenspektren enthalten Angaben über das Ion mit der höchsten Masse und über den stärksten Peak im Spektrum (base-peak), der gleich 100 % relative Intensität gesetzt wird. Für die Verbindungen charakteristische Fragmente und deren rel. Intensität (in %) sind ebenfalls beschrieben.

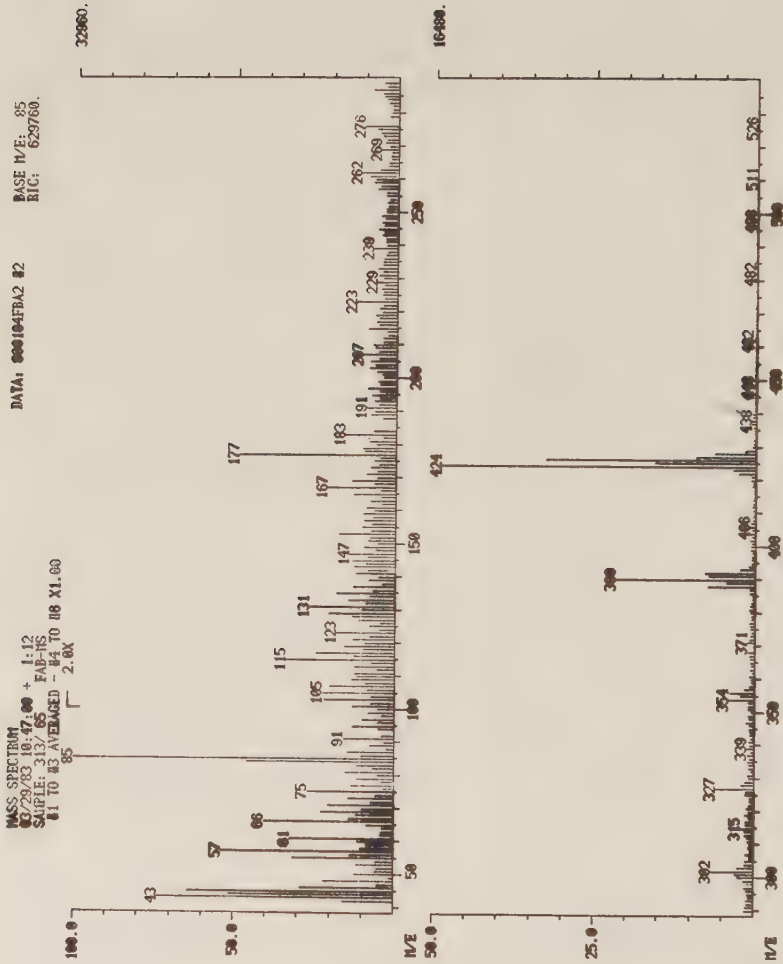


Abbildung 3: FAB-Massenspektrum von 22b

2.8. Kernresonanz-Spektren

Zur Absicherung der angegebenen Strukturen wurden von den Verbindungen 15b und 22b ^1H -NMR-Spektren aufgenommen. Das 3-Aminoindol-2,6-dicarboxamidin-dihydrochlorid (15b) wurde über das Amidoxim 15a aus 3-Nitroindol-2,6-dicarbonitril ²⁵⁾ dargestellt, welches durch Nitrierung des entsprechenden Indolderivates zugänglich war und auch als Ausgangsverbindung für die Darstellung von 16 diente.

Der Nachweis der Substitution der 3-Position im Indolring-system durch die Aminogruppe in 15b ist somit gleichzeitig Beweis für die 3-Stellung der Nitro- bzw. Aminogruppen der genannten Verbindungen.

Das 200 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 15b in $[\text{D}_6]$ DMSO (Abb. 4) zeigt im Bereich zwischen 7,4 und 8,3 ppm die Signale der drei aromatischen Protonen am Indolringsystem, die sich aufgrund der Multiplizität eindeutig den Protonenpositionen H-4, H-5 und H-7 (Tab. 3) zuordnen lassen. Im Bereich von 9,3 ppm sind die stark verbreiterten, nicht mehr aufgelösten Signale der Protonen an den Stickstoffen zu erkennen.

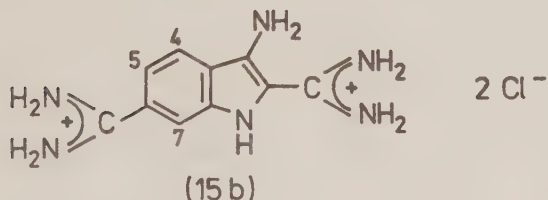


Abbildung 4: 200 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 15b in $[\text{D}_6]$ DMSO



Tabelle 3

	δ ppm	Multiplizität
H-4	8,22	d ($J=8,5$)
H-5	7,48	dd ($J_1=8,5$; $J_2\approx 1$)
H-7	7,92	d ($J\approx 1$)
N-H Signale	9,3	s (stark verbreitert)

Kopplungskonstanten [J (Hz)]

Zum Vergleich wurde ein 200 MHz ^1H -NMR-Spektrum der entsprechenden in 3-Stellung unsubstituierten Verbindung (14b) aufgenommen (Abb. 5)

Im Absorptionsbereich der aromatischen Protonen weist das Spektrum von 14b in $[\text{D}_6]$ DMSO (Tab. 4) ein Doppeldublett mit den Kopplungskonstanten 8,5 und 1 Hz (ortho- und meta-Kopplung) auf, das dem Proton in Position 5 am Indol zugeordnet werden kann. Das H-4 bildet ein Dublett mit der Kopplungskonstanten 8,5 Hz (ortho-Kopplung). Die Protonen H-3 und H-7 können den Signalen bei 7,88 ppm und 8,20 ppm nicht eindeutig zugeordnet werden, da die dazu erforderliche meta-Kopplung des H-7, die bei 15b deutlich zu erkennen ist, im Spektrum und auch im Rechnerausdruck nicht aufgelöst ist. Das breitere Signal bei 8,20 ppm deutet auf H-7 hin, was durch weitere Experimente gesichert werden könnte, die aber über das Ziel dieser Arbeit hinausgehen würden. Im Bereich der stark verbreiterten Signale bei 9,3, 9,6 und 9,9 ppm absorbieren die Protonen an den verschiedenen Stickstoffen.

In beiden Spektren sind die Signale bei 2,62 ppm den Protonen des nicht deuterierten DMSO und bei 3,56 ppm den Protonen des Wassers aus dem Lösungsmittel und aus der gelösten Verbindung zuzuordnen.

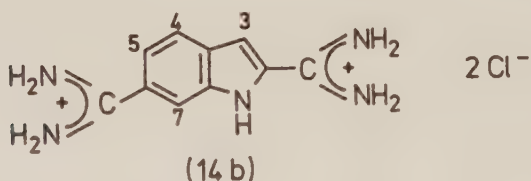


Tabelle 4

	δ ppm	Multiplizität
H-3 (oder H-7)	7,88	s
H-4	8,07	d ($J=8,5$)
H-5	7,66	dd ($J_1=8,5$; $J_2 \approx 1$)
H-7 (oder H-3)	8,20	s (verbreitert)
N-H Signale	9,3	s (stark verbreitert)
	9,6	s (stark verbreitert)
	9,9	s (stark verbreitert)

Kopplungskonstanten [J (Hz)]

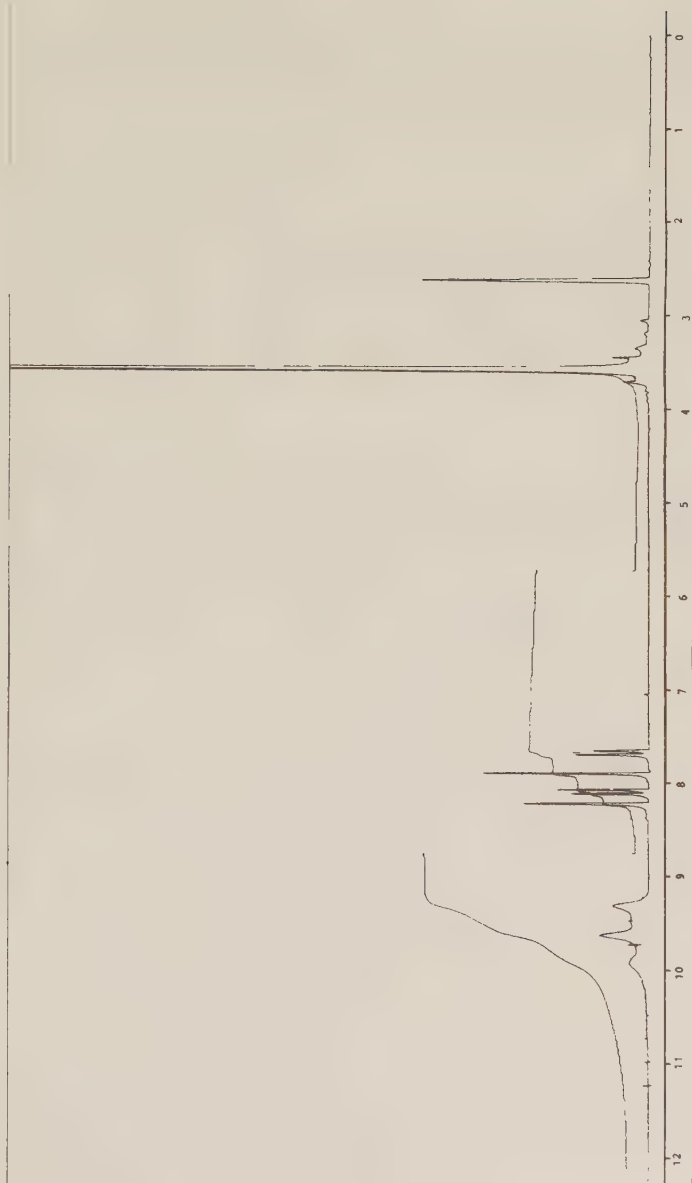
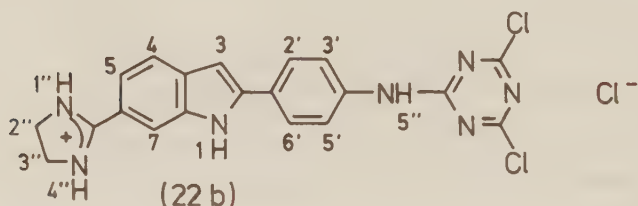


Abbildung 5: ^1H -NMR-Spektrum von 14b in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$

In Verbindung 22b, die durch Kondensation des 2-Phenyl-indolderivates mit Cyanurchlorid entstand, interessierte der Substitutionsort des Dichlor-s-triazinrestes.



Der Angriff am Imidazolinrest in der 6-Position des Indolgerüsts konnte schon durch chemische Beweisführung ausgeschlossen werden (s. 2.5.3.). Neben der angegebenen Kondensationsstelle an der Aminogruppe in der 4'-Position des Phenylringes waren theoretisch noch die 3-Position am Indol und vor allem der Indol-Stickstoff als mögliche Angriffspunkte für das Cyanurchlorid denkbar.

Im 400 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 22b in $[\text{D}_6]$ DMSO (Abb. 6, Tab. 5) erscheint bei 4,01 ppm ein Signal, das den 4 gleichwertigen Protonen 2H-2" und 2H-3" im Imidazolin zuzuordnen ist. Im Bereich zwischen 7,0 und 8,2 ppm absorbieren 8 aromatische Protonen, wodurch die Substitution der 3-Position des Indolringsystemes ausgeschlossen werden kann. Aufgrund des DMSO-Spektrums und des Spektrums mit $[\text{D}_6]$ DMSO und CD_3OD als Lösungsmittel (Abb. 7; Tab. 5) können die Signale für die Protonen H-4 und H-5 eindeutig festgelegt werden, die Interpretation der Resonanzen von H-3 und H-7 erfolgte entsprechend 14b. Im DMSO-Spektrum ist bei 10,61 ppm ein Singulett für 2 äquivalente Protonen am Stickstoff zu erkennen, die dem H-1" und H-4" im Imidazolinring zuzuordnen

sind. Die beiden Singulettts zwischen 11 und 13 ppm repräsentieren die Protonen H-1 und H-5" der sekundären Amine im Indolringsystem bzw. am Phenylring, wobei eine eindeutige Zuordnung ohne weitere Experimente nicht möglich ist.

Das Auftreten von zwei sekundären Aminen schließt den Indol-Stickstoff als Substitutionsort für das Cyanurchlorid aus; somit ist die angegebene Struktur von 22b bestätigt.

Die Protonen an den Stickstoffen sind durch Zugabe von CD_3OD zur Lösung von 22b in $[\text{D}_6]$ DMSO austauschbar, weiterhin kann dadurch das Multiplett bei 7,77 ppm im DMSO-Spektrum aufgelöst werden (s. Abb. 7).

Tabelle 5

	$[\text{D}_6]$ DMSO	$[\text{D}_6]$ DMSO + CD_3OD
H-1 (oder H-5")	12,58 (s)	--
H-3 (oder H-7)	7,09 (s)	7,06 (s)
H-4	7,77 (1H,m)	7,76 (d, $J=9$)
H-5	7,65 (dd)	7,56 (dd, $J_1=9$; $J_2\approx 1$)
H-7 (oder H-3)	8,18 (s)	8,07 (s, verbreitert)
H-2',6'; H-3',5'	7,77 (2H)	7,81 (2H)
	8,09 (2H)	7,98 (2H) ^{AA' BB'-System}
H-1",H-4"	10,61 (2H,s)	--
H-2",H-3"	4,01 (4H,s)	4,05 (4H,s)
H-5" (oder H-1)	11,38 (s)	--
DMSO	2,52	2,54
H ₂ O	3,46	
CH ₃ OH		3,20 ; 4,25

Chemische Verschiebung $[\delta(\text{ppm})]$
 Kopplungskonstanten $[J(\text{Hz})]$

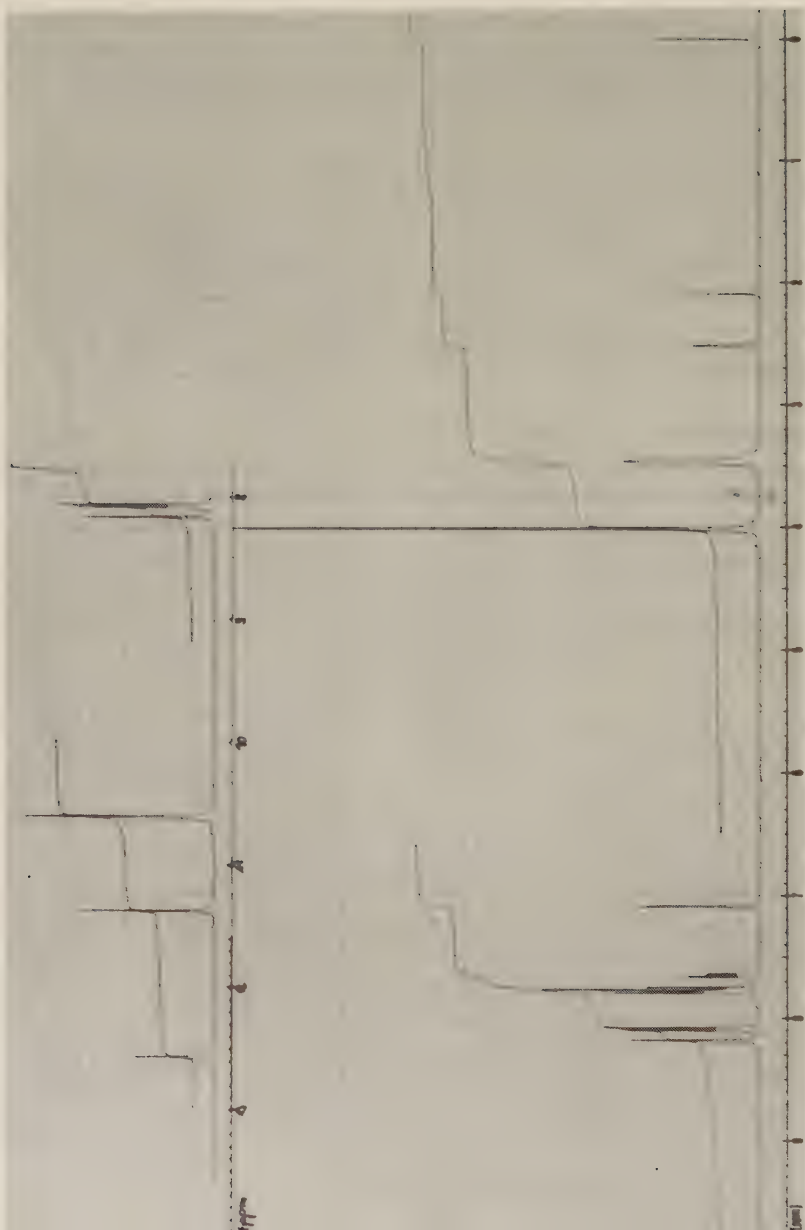
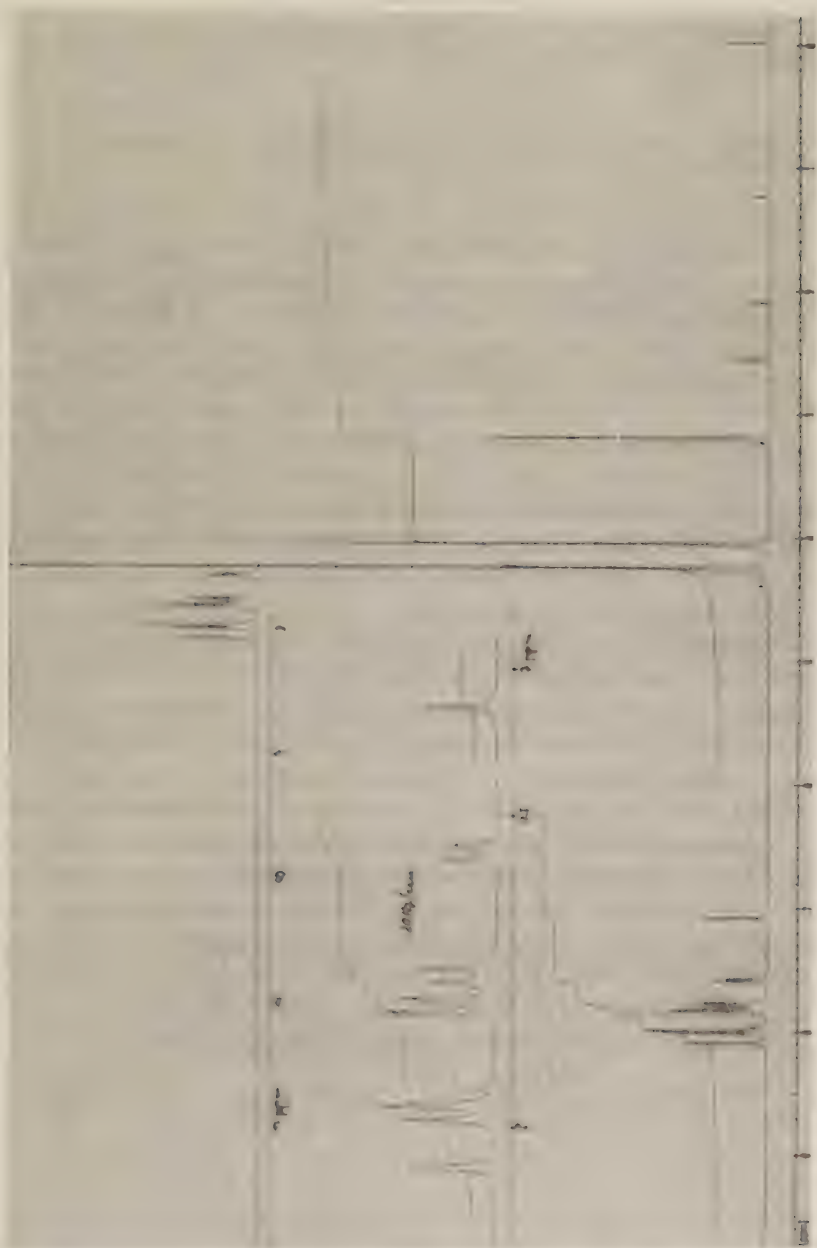
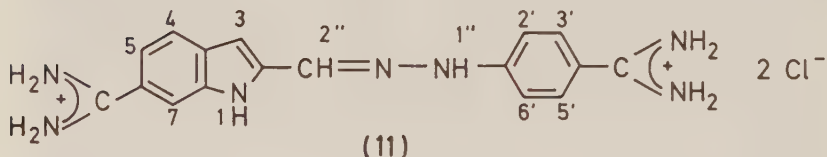


Abbildung 6: 400 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 22b in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$



Anneilung II 400 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 22b in $[\text{D}_6]\text{DMSO} + \text{CD}_3\text{OD}$

Das ^1H -NMR-Spektrum von 11 zeigte eine weitere Anwendungsmöglichkeit der Kernresonanzspektroskopie auf.



Der letzte Syntheseschritt zur Darstellung von 11 erfolgte in ethanolischer Lösung; die ermittelten Werte der Elementaranalyse für C und H deuteten auf Ethanol als Lösungsmiteileinschluß hin (s. 3.4.3.).

Nachdem aber auch mittels Differentialthermoanalyse kein Hinweis auf das Vorhandensein eines Lösungsmiteileinschlusses erhalten werden konnte (s. S. 89-90), brachte das 200 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 11 in $[\text{D}_6]$ DMSO (Abb. 7a, Tab. 5a) den Beweis:

Die Lage des Triplettts bei 1,17 ppm für die Methylgruppe, des Multiplletts bei 3,52 ppm (teilweise überdeckt durch das Signal des H_2O aus dem Lösungsmittel) für die Methylengruppe und des Triplettts bei 4,55 ppm für das Proton der Alkoholfunktion stimmen mit den Literaturwerten der chemischen Verschiebung für die Protonen des $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ überein ¹¹²⁾. Die Integration dieser Signale korreliert gut mit der aus der Elementaranalyse berechneten Menge $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ / Mol der Verbindung 11.

Die Verbindung 11 ist charakterisiert durch die Signale von 8 aromatischen Protonen, 8 Protonen der protonierten Amidinfunktionen, 2 Protonen der beiden sekundären Amine und einem Proton am Kohlenstoff der Hydrazongruppierung.

Das Dublett bei 6,95 ppm kann analog 22b dem H-3 im Indolringsystem zugeordnet werden, H-4 und H-5 sind durch das Dublett bei 7,83 ppm (ortho-Kopplung) bzw. das doppelte Dublett bei 7,55 ppm (ortho- und meta-Kopplung) repräsentiert. Das H-7 bildet, wie schon bei 15b, ein Dublett mit kleiner Kopplungskonstante (meta-Kopplung) bei 8,02 ppm. Im Absorptionsbereich der aromatischen Protonen weist das Spektrum außerdem die Signale des AA'BB'-Systems bei 7,50 und 8,00 ppm für die Protonen am Phenylring auf, welche die Resonanzen von H-5 und H-7 teilweise überdecken. Bei etwas tieferem Feld (8,27 ppm) erscheint das Singulett des H-2" am Kohlenstoff der Hydrazonfunktion.

Die 4 Protonen einer protonierten Amidinfunktion erscheinen als 2 Singuletts, da die beiden Protonen an einem Stickstoff wegen des Doppelbindungsanteils der Kohlenstoff-Stickstoff Bindung, der sich aus der Mesomerie ergibt, chemisch nicht äquivalent sind. Im Spektrum von 11 sind daher 4 Singuletts für jeweils 2 Protonen der beiden Amidinfunktionen zu erkennen.

Das Signal bei 11,87 ppm kann dem H-1" am Stickstoff der Hydrazongruppe zugeordnet werden, während die Resonanz bei tiefstem Feld wegen der Aufspaltung zum Dublett wohl dem H-1 am Indolstickstoff zuzuordnen ist.

Tabelle 5a

	δ ppm	Multiplizität
H-1 (oder H-1'')	12,22	d (J=1)
H-1'' (oder H-1)	11,87	s
H-2''	8,27	s
H-3 (oder H-7)	6,95	d (J=1,5)
H-4	7,83	d (J=8,5)
H-5	7,55	dd (J ₁ =8,5; J ₂ =1,5)
H-7 (oder H-3)	8,02	d (J=1,5)
H-2', 6'; H-3', 5'	7,50	2H
	8,00	2H AA'BB'-System
H-Amidin	9,05	2H, s
	9,25	2H, s
	9,29	2H, s
	9,47	2H, s
DMSO (H ₂ O)	2,62 (3,52)	
CH ₃ CH ₂ OH	1,17	t
	3,52	m
	4,55	t

Kopplungskonstanten [J (Hz)]

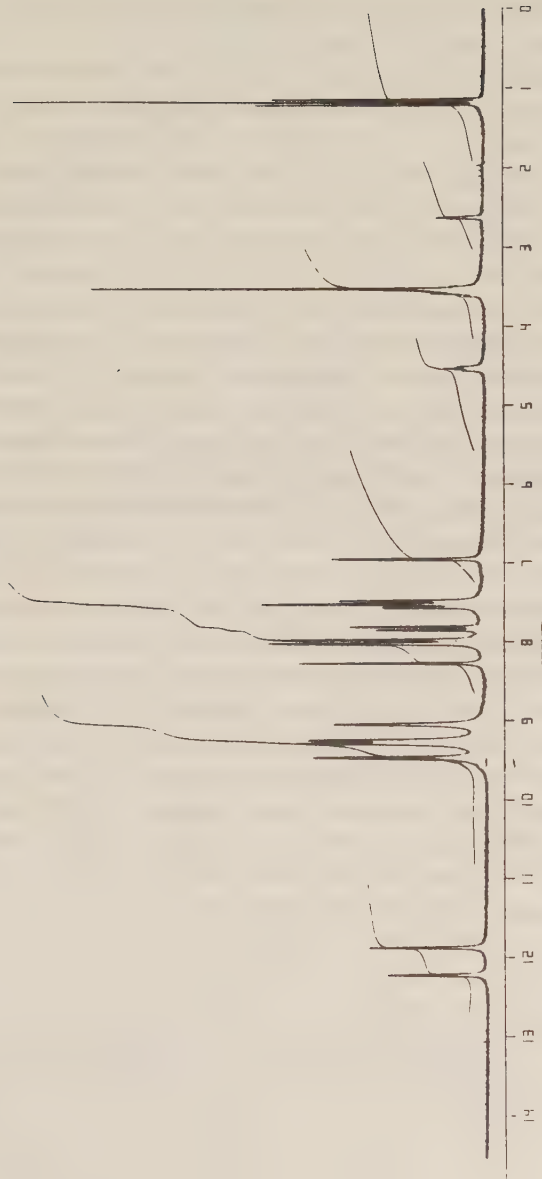


Abbildung 7 a : 200 MHz ^1H -NMR-Spektrum von 11 in $[\text{D}_6]$ DMSO

2.9. UV-Absorptions- und Fluoreszenzspektren

Die UV-Absorptionsspektren sind an einem Zeiss Spektral-photometer DMR 21 mit Monochromator M4 Q III gemessen worden.⁺

Die Meßergebnisse der 2×10^{-5} molaren Lösungen (bei der Einwaage wurde das Molekulargewicht der Substanzen ohne die teilweise vorhandenen Lösungsmiteileinschlüsse zugrunde gelegt) wurden in den HP-Calculator 9820a eingegeben und durch einen angeschlossenen Plotter im halblogarithmischen Koordinatensystem wiedergegeben. Als Lösungsmittel wurden Wasser, bei nicht ausreichender Löslichkeit Methanol verwendet. Die Fluoreszenzspektren wurden mit einem Zeiss-Spektral-fluorometer PMQ III/ZMF 4 mit zwei Monochromatoren gemessen. Als Lösungsmittel diente gereinigtes Dimethylformamid. Die in der Tabelle angegebenen Fluoreszenzmeßergebnisse der 10^{-3} molaren Lösungen (Ausnahme 20c: 10^{-5} molar) wurden nach der von O. D a n n und P. N i c k e l¹⁰⁷⁾ beschriebenen Methode ermittelt. Die Messungen wurden in Schrägstellung der Küvetten durchgeführt und die Ausbeuten an Fluoreszenzlicht bei der anregenden Wellenzahl $\nu = 32 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$ mit der, des als Standard verwendeten 2,5-Diphenyloxazols (POP)¹⁰⁸⁾ in Toluol verglichen. Die so gewonnenen, unkorrigierten Werte wurden dem Rechner eingegeben und durch den angeschlossenen Plotter in der vorliegenden, korrigierten Form ausgedruckt. Einflüsse des Lösungsmittels auf die Lage des Maximums und die Fluoreszenzausbeute blieben bei diesen Messungen unberücksichtigt.

+ Herrn J. Huber danke ich für die Aufnahme der UV- und Fluoreszenzspektren

Die Verbindungen 8c, 10, 11 und 20c fluoreszierten mit $\nu = 32 \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$ zu gering und mußten langwelliger angeregt werden (s. Tab. 6), um ein Fluoreszenzspektrum aufnehmen zu können. Die erhaltenen Meßergebnisse wurden unkorrigiert in Skalenteilen als Funktion der Wellenzahl angegeben. 15b und 16 fluoreszierten auch bei langwelligerer Anregung zu schwach.

Vergleicht man die UV-Spektren der Carbonsäure 2b, des Carbonsäureesters 2c und der Verbindung 20b, bei der die Säurefunktion durch eine Aminogruppe ersetzt ist, kann eine geringe bathochrome Verschiebung in der Reihenfolge $2b \rightarrow 2c \rightarrow 20b$ beobachtet werden. Bei den Fluoreszenzmessungen ist dagegen, beeinflusst durch die Aminogruppe, eine kräftige bathochrome Verschiebung um 93 nm feststellbar ($2b, c \rightarrow 20b$). Die Verkürzung der Carbonsäure 2b um den Phenylring ($\rightarrow 3b$) bewirkt im UV- und im Fluoreszenzspektrum erwartungsgemäß einen hypsochromen Effekt. 3b absorbiert im UV-Licht etwas langwelliger als das entsprechende Carbaldehydacetaldelivat 8c, was wohl durch die C=O Funktion in 3b begründet ist. Die Umwandlung von 8c in das Hydrazon 10, und die nochmalige Vergrößerung des Moleküls um einen Phenylring ($\rightarrow 11$) geht mit einer kräftigen Rotverschiebung im UV- und Fluoreszenzspektrum einher, wobei allerdings die Fluoreszenzmessungen aufgrund der unterschiedlichen Anregungswellenlängen nicht ohne weiteres vergleichbar sind.

Der Übergang vom Amidin 20b zum Imidazolin 20c macht sich im UV-Spektrum durch eine bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums bemerkbar; dieser allgemeine Effekt ist ebenfalls bei den Übergängen $21b \rightarrow 21c$, $22a \rightarrow 22b$ und $15b \rightarrow 16$ zu beobachten. Die biskationischen, in 3-Stellung mit einer Aminogruppe substituierten Indolderivate 15b, 16

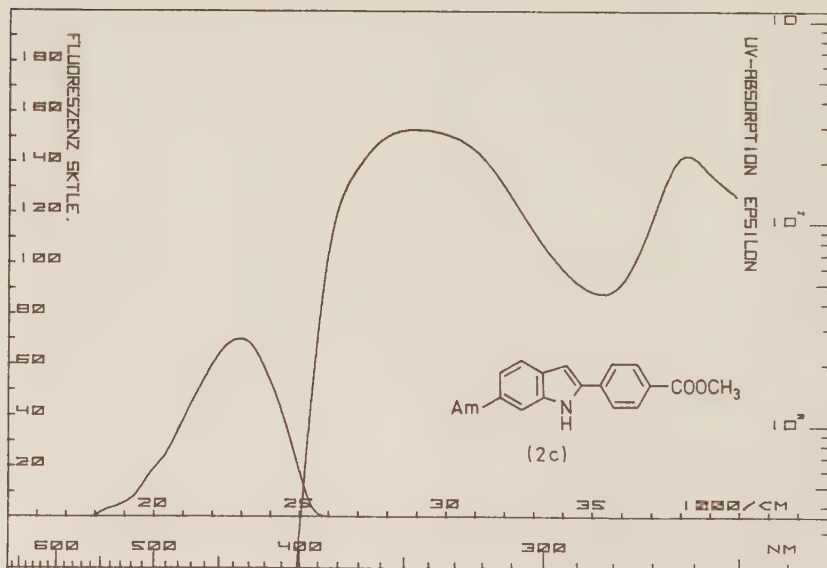
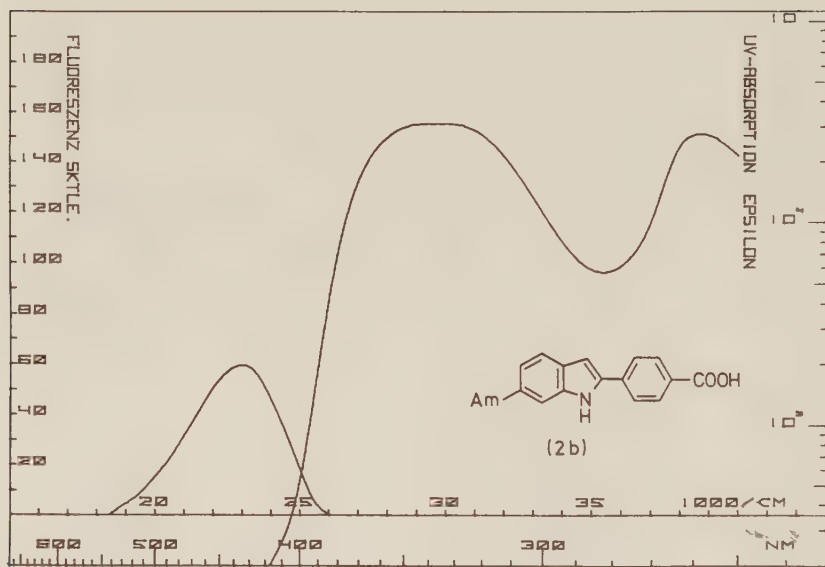
ergeben ein UV-Spektrum mit jeweils 3 deutlichen Maxima. Die Substitution der Aminogruppe in 20b und 20c mit einem s-Triazinderivat macht sich im UV-Spektrum kaum bemerkbar (21b, 21c, 22a, 22b, 23), da keine Verlängerung des konjugierten Systems erreicht wird, während dies im Fluoreszenzspektrum eine deutliche Blauverschiebung des Fluoreszenzmaximums bewirkt (20b,c $\rightarrow$ 21b,c,23).

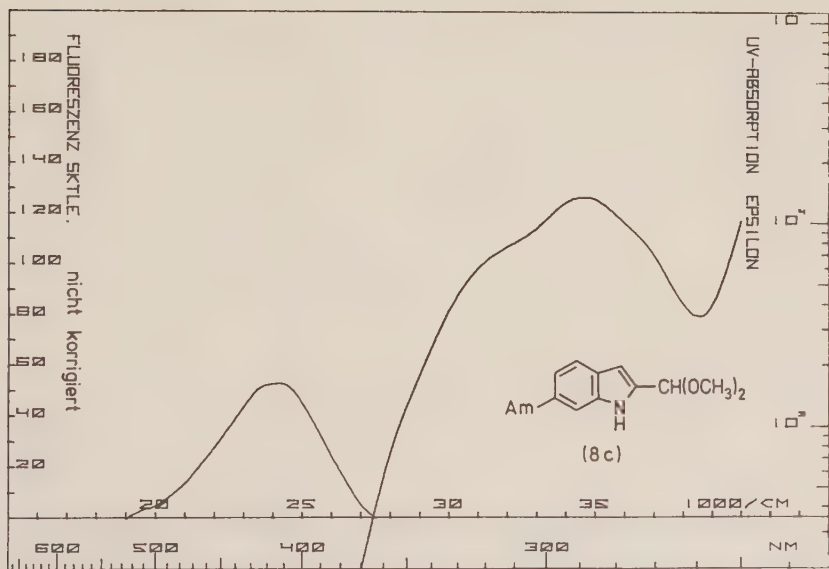
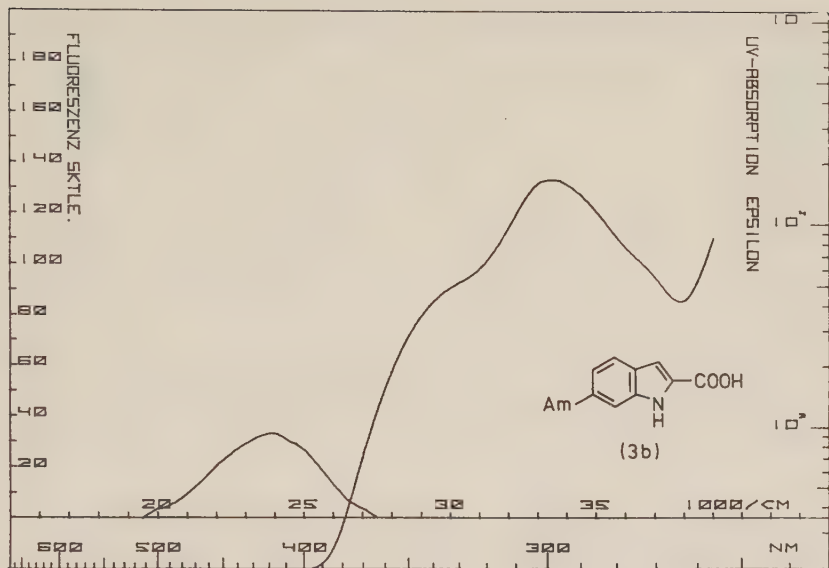
Die Dichlor-s-triazinderivate 22a und 22b fluoreszieren nicht.

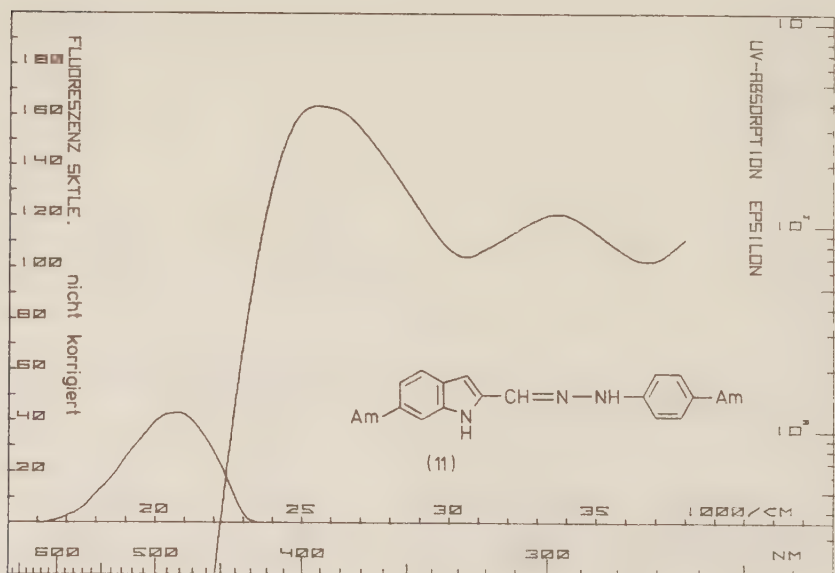
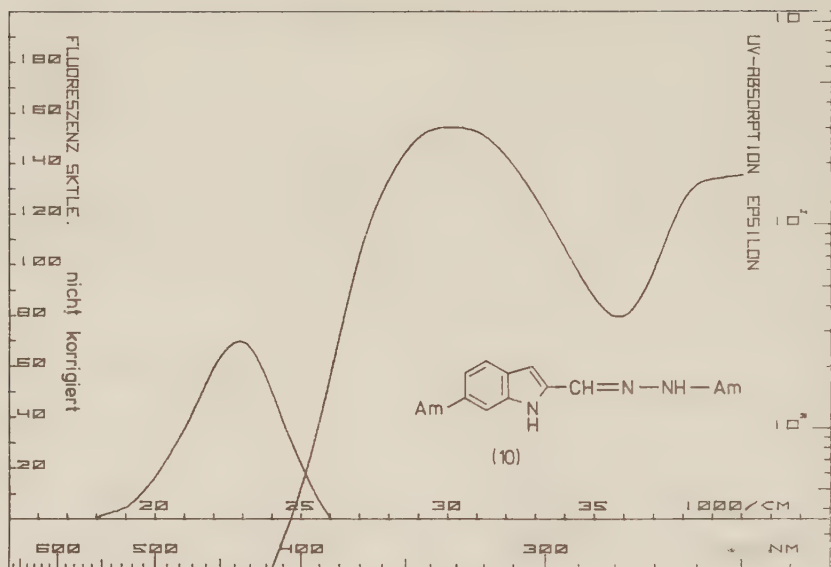
Tabelle 6

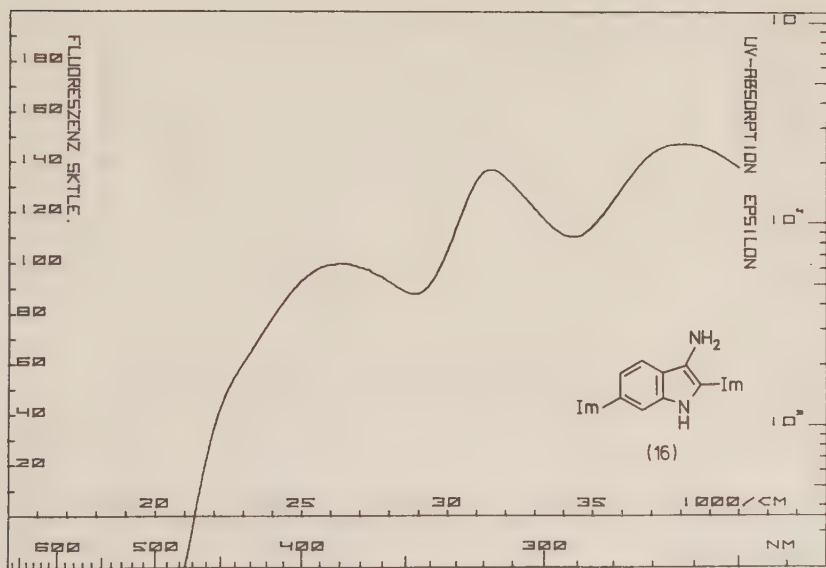
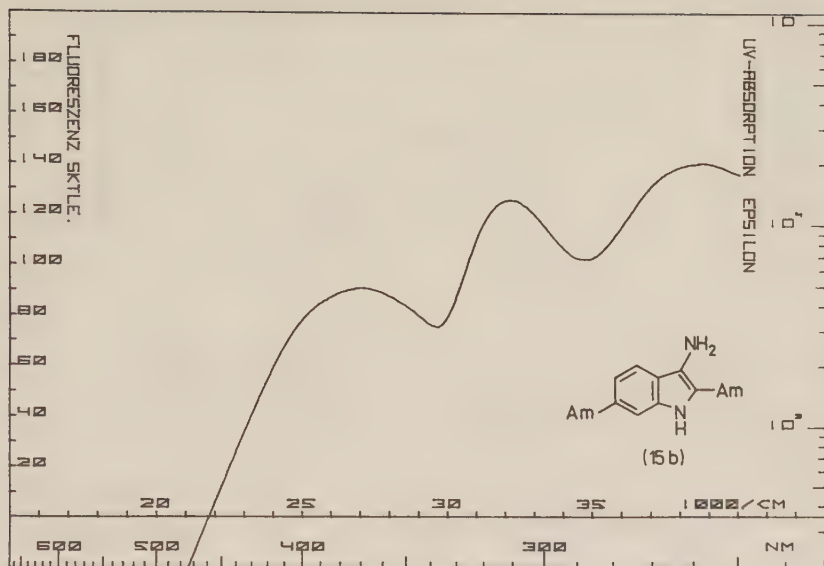
UV-AbsorptionFluoreszenz

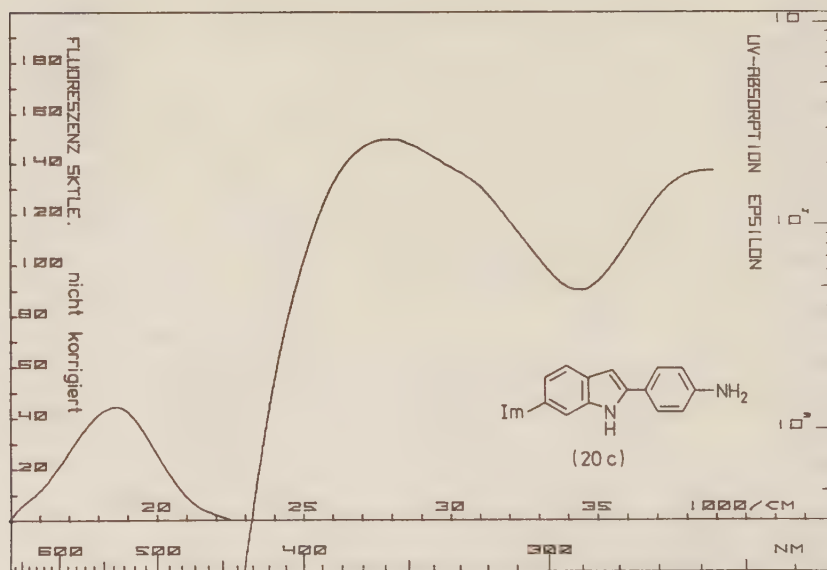
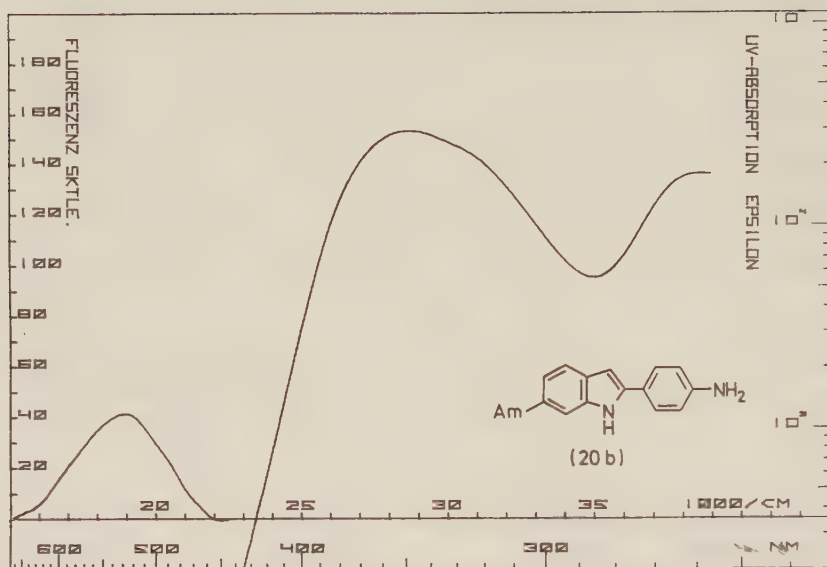
Nr.	$\nu \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$	$\lambda(\text{nm})$	$\epsilon \times 10^3$	<u>Fluoreszenz</u>		
				$\nu \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$ Anregung	$\nu \times 10^3 \text{ cm}^{-1}$	$\lambda(\text{nm})$
2b	29,5	339	30,7	32	23,0	434
	38,4	260	26,5			
2c	29,0	345	28,9	32	23,0	434
	38,1	263	21,0			
3b	33,4	299	16,6	32	24,0	416
8c	34,5	289	13,6	29	23,9	418
10	30,3	330	30,0	27,5	23,0	434
11	25,7	389	39,4	25,5	20,5	488
	33,7	297	11,6			
15b	26,8	373	4,9			
	31,9	314	13,3			
	38,5	260	20,4			
16	26,1	383	6,3			
	31,2	320	17,9			
	37,9	264	24,7			
20b	28,6	350	29,4	32	19,0	527
20c	27,8	359	26,7	24,7	18,5	540
21b	28,8	347	30,9	32	21,0	476
21c	28,2	355	27,5	32	21,0	476
22a	28,1	357	42,1			
22b	27,9	358	31,1			
23	27,6	363	38,7	32	21,5	465

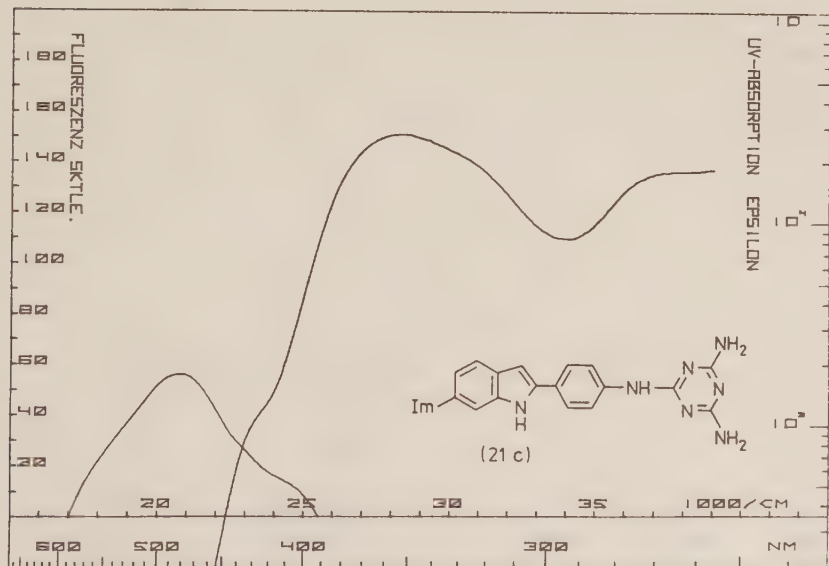
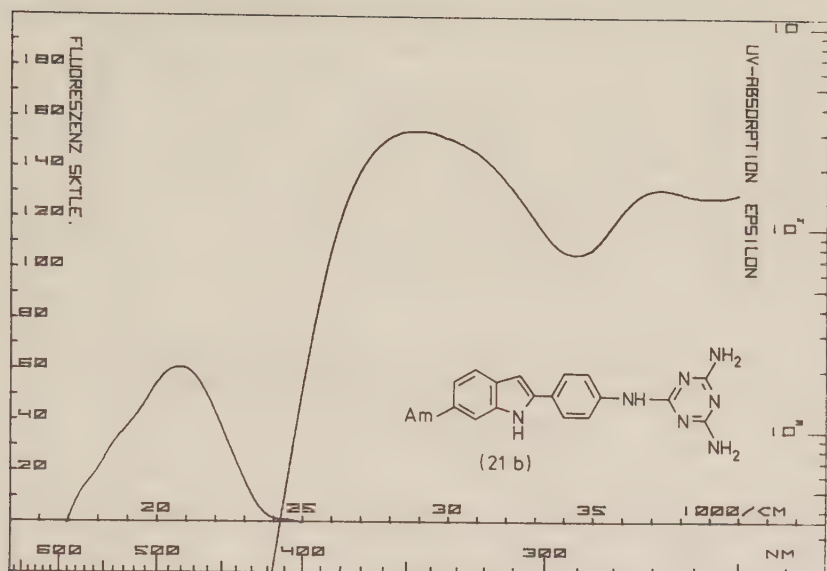


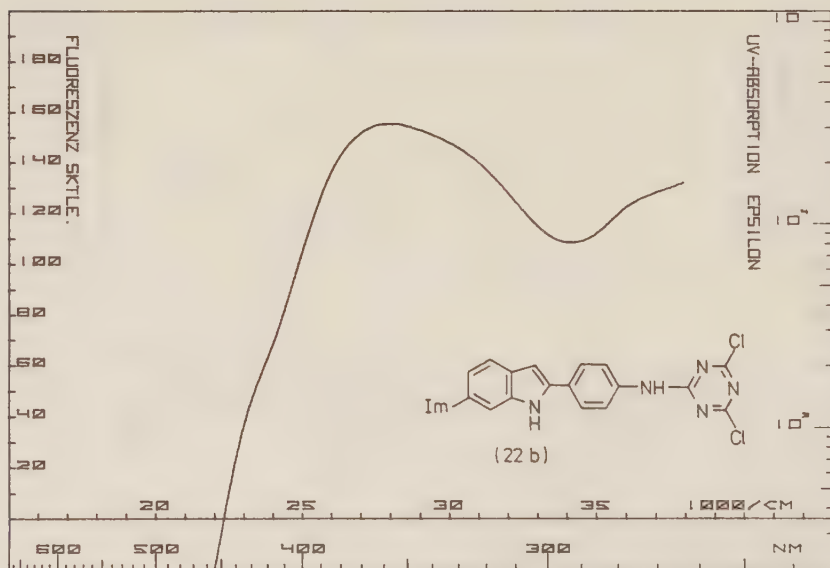
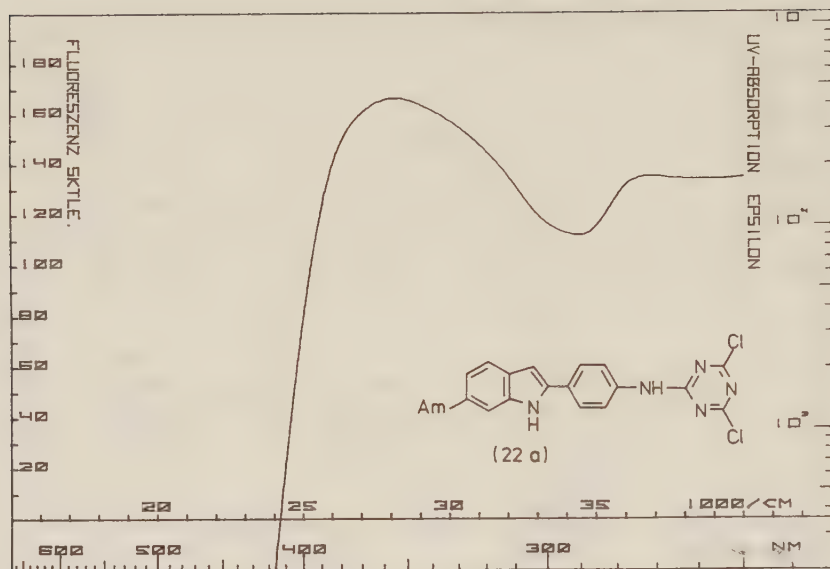


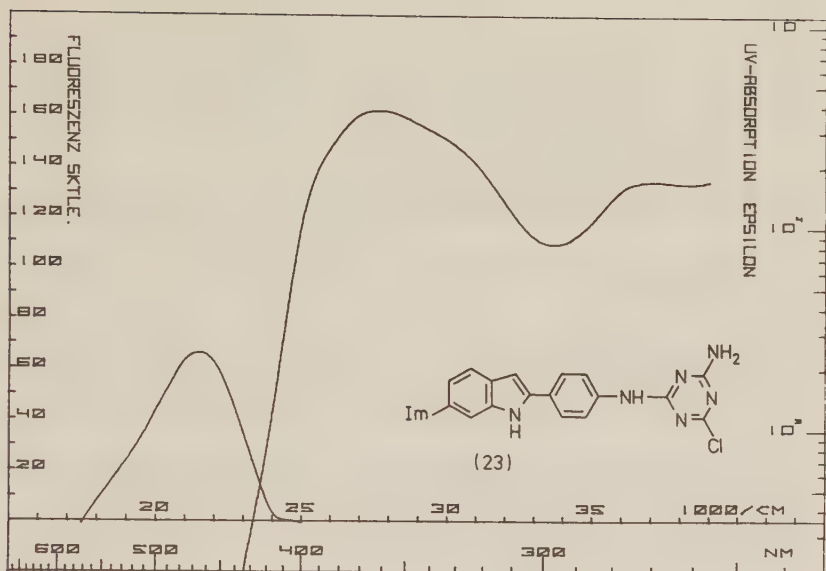












3. Experimenteller Teil

3.1. Allgemeine Angaben

3.1.1. Allgemeine Angaben zu präparativen Methoden:

Als Aktivkohle diente "Medizinische Kohle" DAB 7 der Firma MERCK AG, Darmstadt.

Trockenes Ammoniakgas: Zur Trocknung wurde Ammoniakgas durch zwei mit Kaliumhydroxid-Plättchen gefüllte Säulen mit einer Länge von 0,5 m und einem Durchmesser von 2,5 cm geleitet.

Trockenes Chlorwasserstoffgas: Den verwendeten Chlorwasserstoff leitete man zum Trocknen durch eine Gaswaschflasche mit konzentrierter Schwefelsäure.

Gereinigtes Dimethylformamid (DMF)²⁷⁾ wurde nach Organikum "Reagenzienanhang" hergestellt und hatte einen Brechungsindex von $n_D^{20} = 1,4265 - 1,4274$ (Lit. $n_D^{25} = 1,4269$)

Ammoniakgesättigtes Methanol: Diese Lösung wurde durch kontinuierliches Einleiten von trockenem Ammoniakgas in absolutes Methanol hergestellt.

Unter Ethanol ist 99,9 %iges Ethanol, vergällt mit 1 % Petrolether zu verstehen.

Absoluter Ether wurde durch 7-tägiges Aufbewahren von über Calciumchlorid vorgetrocknetem Ether über Natrium erhalten.

Absolutes Benzol wurde durch 7-tägiges Aufbewahren von Benzol über Natrium erhalten.

Unter Methanol ist 99 %iges Methanol zu verstehen. Nach L u n d wurde daraus absolutes Methanol bereitet, das einen Restwassergehalt von max. 0,02 % hatte (K a r l - F i s c h e r - Titration).

Den gebrauchsfertigen R a n e y - Nickel verdanken wir den Farbenfabriken BAYER AG, Anorganische Abteilung, Leverkusen. Ein kleiner Löffel des Katalysators entspricht ca. 3,5 g.

Als Celite benutzte man Celite 503 der JOHNS-MANVILLE INTERNATIONAL CORP., New York.

Acetursäure wurde von der Fa. EGA-CHEMIE bezogen und aus Wasser umkristallisiert (Fp. 207 °C)

Cyanurchlorid purum wurde von der Fa. FLUKA AG bezogen (Fp. 145 - 146 °C)

Bei den unter Stickstoff durchgeführten Umsetzungen evakuierte man das Reaktionsgefäß über einen Dreiweghahn, an dessen geschlossenem Schenkel ein mit Stickstoff gefüllter Ballon montiert war. Durch Einlassen des Stickstoffs in den evakuierten Raum und durch zweimaliges Wiederholen des gesamten Vorganges war eine weitestgehende Sauerstofffreiheit gegeben. Während der Reaktion diente der Gummiballon gleichzeitig zum Druckausgleich.

Unter Vakuum ist das mit einer Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen. Das Abdampfen von Lösungsmitteln im Vakuum erfolgte mit einem Rotationsverdampfer HEIDOLPH TYP VV 1 der Firma HEIDOLPH-ELEKTRO KG, Kelheim.

3.1.2. Angaben zu Methoden, die der analytischen Charakterisierung der Substanzen dienen:

Die Analysenproben wurden, wenn nicht anders angegeben, 24 Stunden über Kaliumhydroxid und Phosphor-(V)-oxid im Vakuum bei 45 °C getrocknet.

Die Brechungsindices wurden mit einem Refraktometer nach A b b e, Modell I der Firma CARL ZEISS, Jena, bestimmt.

Für Dünnschichtchromatogramme (DC) wurden DC-Aluminiumfolien Kieselgel 60 (5 x 6,6 cm) mit Fluoreszenzfarbstoff (F₂₅₄) der Firma MERCK AG, Darmstadt, verwendet.

Als Fließmittel (FM) dienten folgende Mischungen:

FM 1 :	n-Butanol :	Eisessig :	Wasser	3:1:1
FM 2 :	Essigester :	Eisessig :	Wasser	4:3:2
FM 3 :	Dioxan :	Ammoniaklsg. (25 %)		4:1
FM 4 :	Tetrahydrofuran :	Isopropanol :	Toluol :	
	Ammoniaklsg. (25 %)			3:3:2:1
FM 5 :	Toluol :	Aceton		1:1
FM 6 :	Toluol :	Aceton		4:1
FM 7 :	Chloroform :	Aceton :	Ameisensäure (98 - 100 %)	
				7:3:0,1

Die Auswertung der DC erfolgte im UV-Licht eines Fluotestgerätes "Original Hanau" Typ 5301 der QUARZLAMPEN GMBH, Hanau, bei 254 nm und/oder 366 nm. Die zur Detektion verwendeten Sprühreagenzien wurden nach Angaben der Firma MERCK AG¹⁰⁹⁾, Darmstadt, hergestellt.

Zur Detektion der dargestellten Amidoxime wurde mit verdünnter, wässriger Kupfersulfat-Lösung besprüht, wobei sich grüngefärbte, innere Komplexsalze^{110,111)} bildeten.

Die Elementaranalysen wurden bei A. BERNHARDT, Elbach oder bei Dr. F. und E. PASCHER, Bonn, durchgeführt.

Die IR-Spektren wurden in Kaliumbromid-Preßlingen mit den PERKIN-ELMER-Infracord-Spektralphotometern, Modelle 137 und 457, aufgenommen, wofür ich mich bei Herrn Dr. H. H a h n, Herrn M. G i l l i c h und Frau N. B ä u e r l e i n,

Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg, recht herzlich bedanke.

Die Massenspektren wurden mit den VARIAN-ATLAS-Geräten CH 4 und MAT 311 A, sowie dem FINNIGAN-Gerät 4000 erhalten (Ionisationsenergie: 70eV).

Für die Aufnahme und Diskussion danke ich Herrn Dr. A. H a a g und Herrn J. G ü n t h n e r, Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg, sowie Herrn Dr. R. W a i b e l, Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie, Prof. Dr. H. A c h e n b a c h.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. A. H a a g für die Aufnahme und Diskussion der FD-Massenspektren (Verbindung Nr. 11,23), sowie der Abteilung Forschungsanalytik der Fa. Dr. KARL THOMAE GmbH und Herrn Dr. U. B u s c h (Fa. THOMAE), denen ich das FAB-Massenspektrum (Verbindung 22b) verdanke.

Die 200 MHz ¹H-NMR-Spektren (Verbindung Nr. 11, 14b, 15b) wurden mit einem VARIAN XL-200 Spektrometer erhalten (Innerer Standard: TMS; es sind δ -Werte in ppm angegeben). Für die Aufnahme und Interpretation danke ich Herrn Dipl. Ing.

R. M e r é n y i, Laboratoire de Chimie Organique, Prof. Dr. H. G. V i e h e, Université de Louvain, Belgien.

Die 400 MHz ¹H-NMR-Spektren (Verbindung Nr. 22b) wurden mit dem WM 400-Gerät der Fa. BRUKER, Karlsruhe, aufgenommen (Innerer Standard: TMS; es sind δ -Werte in ppm angegeben), wofür ich mich bei der Abteilung Forschungsanalytik der Fa. Dr. KARL THOMAE GmbH und Herrn Dr. U. B u s c h (Fa. THOMAE) herzlich bedanken möchte.

Für die Hilfe bei der Interpretation der Kernresonanzspektren danke ich Herrn Dr. R. W a i b e l, Lehrstuhl für Pharmazeutische Chemie, Prof. Dr. H. A c h e n b a c h.

Titrationen:

Bei den angegebenen potentiometrischen Chloridbestimmungen wurde das entsprechende Salz in 40 - 50 ml Aqua bidest. gelöst und mit 2N Salpetersäure angesäuert. Als Meßelektrode diente eine Silber-Elektrode, und als Bezugsselektrode eine gesättigte Kalomelelektrode. Die Titrationen wurden mit dem Titrigraph der Firma RADIOMETER, Kopenhagen, bestehend aus dem Titrator TTT 1 c, der Autobürette ABU 12 und dem Schreiber SBR 2 c, durchgeführt. Es wurde unter mechanischem Rühren mit einer 0,1 N Silbernitratlösung ($0.1N AgNO_3$) titriert.

Die wasserfreien Titrationen wurden mit 0.1N Perchlorsäure ($0.1N HClO_4$) in Dioxan mit dem Titrigraph der Firma RADIOMETER, Kopenhagen, bestehend aus dem Titrator TTT 60, dem pH-Meter PHM 64, der Autobürette ABU 13 und dem Schreiber REA 160, durchgeführt. Als Elektroden dienten die RADIOMETER-Glaselektroden G 202 b und die RADIOMETER-Kalomel-elektrode K 401.

Die Titereinstellung der verwendeten 0.1N Perchlorsäure erfolgte gegen Kaliumhydrogenphthalat p.a. in wasserfreiem Eisessig.

Die Schmelzpunkte wurden in einem Kupferblock nach Dr. L i n s t r ö m oder in einem Schmelzpunktgerät BÜCHI 510 der Firma BÜCHI LABORATORIUMSTECHNIK, Flawil (Schweiz), bestimmt. Alle Schmelzpunkte sind nicht korrigiert. Die Schmelzpunkte der Amidoxim-, Amidin- und Imidazolinverbindungen ließen sich nicht eindeutig bestimmen, weil sich die Substanzen in der Regel vor ihrem Schmelzpunkt zersetzten. Da eine beginnende Zersetzung nicht immer das Aussehen der Substanz veränderte, wurde über das Probenröhrchen während der Bestimmung ein Indikatorpapier gehalten, das eine Ammoniak- oder Salzsäureabspaltung deutlich anzeigte.

Die Zersetzung der Substanzen konnte mittels Differentialthermoanalyse (DTA) ^{*)} quantitativ erfaßt werden. Die Verbindung 11 zeigte keinerlei Veränderung bis 250 °C, zersetzte sich dann aber sehr rasch; ein "Schmelzpeak", d.h. eine scharfe Bande im endothermen Bereich, ist nicht vorhanden (s. Abb. 8). (Die zur Zersetzung aufgewendete Energie betrug 63,6 KJ/mol bei 281 °C). Auch die Verbindung 15b, die bei 241 °C eine geringfügige endotherme Auslenkung (= 3,1 KJ/mol) zeigte (vermutlich durch vermehrte Ammoniakabspaltung), zersetzte sich oberhalb 250 °C (s. Abb. 9).

Bei der DTA von 15b wurde eine endotherme Auslenkung im Bereich um 100 - 150 °C durch die Abspaltung des "Kristallwassers" erwartet. Das Ausbleiben dieses Effektes ist vermutlich darauf zurückzuführen, daß das Wasser im Molekül nicht als definiert gebundenes Kristallwasser vorliegt, das in einem bestimmten molaren Verhältnis zum Molekül steht, sondern bei den ionischen Gruppen unspezifisch als Lösungsmiteileinschluß zwischen die Moleküle eingelagert ist. Diese Hypothese deckt sich mit den Erfahrungen bei der Trocknung der Amidine und Imidazoline, die größtenteils das eingeschlossene Lösungsmittel auch bei hohen Temperaturen (bis 150 °C) im Vakuum nicht quantitativ abgeben. Der unterschiedliche Gehalt an polaren Lösungsmitteln (Wasser, Alkohole) durch verschiedene Aufarbeitungsmethoden (z.B. Kristallisation oder Umfällen) bei gleichen Verbindungen ist auch ein Indiz für die unspezifischen Einschlüsse. Lösungsmittelfreie Amidine und Imidazoline zeichnen sich meist durch gute Kristallisationsfähigkeit aus.

* Für die Durchführung der DTA an dem METTLER Gerät TA 2000 und die Hilfe bei der Interpretation der Ergebnisse bedanke ich mich bei Herrn E. S e i l l e r, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie, Prof. Dr. E. N ü r n b e r g.

TEMPERATUR-
GRADIENT K/MIN 5.0
ATMOSPHERE N2
ML/MIN 25.0
EINWÄGE MG 2.761
TIEGEL ALU
PERFOR.

313 . 37

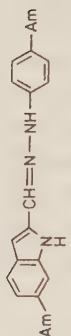


Abbildung 8: DTA von 11

TEMPERATUR-
GRADIENT K/MIN 5.0
ATMOSPHERE N2
ML/MIN 25.0
EINWÄGE MG 2.940
TIEGEL ALU
PERFOR.

313 . 40

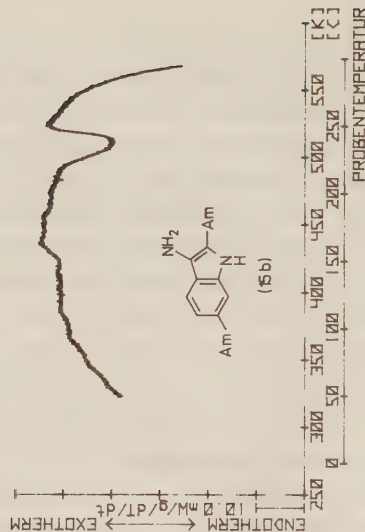


Abbildung 9: DTA von 15b

3.2. Toluol-4-carboxamidin-hydrochlorid (1b)Toluol-4-carboxamidoxim (1a) 2)

2,34 g (2×10^{-2} mol) Toluol-4-carbonitril ¹⁾,
 2,76 g (4×10^{-2} mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und
 4,24 g (4×10^{-2} mol) Natriumcarbonat sicc. werden in 50 ml
 Methanol suspendiert. Man erhitzt den Ansatz auf 50 - 60 °C
 und tropft unter Rühren solange Wasser zur Suspension (ca.
 10 - 12 ml), bis eine klare Lösung entsteht. In einer 120-
 ml-Gußstahlbombe erhitzt man die Lösung im Trockenschrank
 6 Stunden auf 95 °C. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur
 zieht man den Alkohol am Rotationsverdampfer ab und ver-
 dünnt die zurückbleibende, beige Suspension mit ca. 75 ml
 siedendem Wasser. Nach Zugabe von Aktivkohle kocht man kurz
 auf und filtriert heiß. Die entstandenen, glänzenden Kristall-
 blättchen werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und sooft
 aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert,
 bis das Produkt dem DC nach rein ist.

Man erhält nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 1,1 -
 1,4 g (36,6 - 46,6 % d.Th.) farblose Kristallblättchen mit
 einem Schmelzpunkt von 143 - 145 °C (Lit.²⁾: 145 - 146 °C).

DC: (FM 5) hRf ~ 52 a) Fluoreszenzlöschung (254 nm)
 (FM 2) hRf ~ 87 b) verd. $CuSO_4$ -Lösung: grün

IR(KBr): 3480 und 3350 cm^{-1} (NH_2), 2903 cm^{-1} (verbreitert
 CH), 1657 cm^{-1} (C = N), 1580 cm^{-1} (NH), 1510 cm^{-1} ,
 1460 cm^{-1} (verbreitert), 1400, 1383 cm^{-1}

$C_8H_{10}N_2O$ (150,17)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 150 (100, M^+), 133 (92, $M^+ - NH_3$),
 117 (79, $M^+ - NH_2OH$)

Toluol-4-carboxamidin-hydrochlorid (1b) 3)

1,00 g ($6,7 \times 10^{-3}$ mol) Toluol-4-carboxamidoxim (1a) wird in 100 ml Methanol gelöst, und 4 kleine Löffel mit je etwa 3,5 g Raney-Nickel, das zuvor durch Waschen mit Methanol vom Wasser befreit wird, werden zugegeben. Man hydriert in der PARR-Apparatur bei 3 bar ca. 72 Stunden, wobei zweimal jeweils nach 24 Stunden Reaktionsdauer 1 kleiner Löffel Raney-Nickel (mit Methanol gewaschen) zugesetzt wird. Wenn im DC kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar ist, saugt man den Katalysator über Celite ab, wäscht mit Methanol nach und engt das leicht trübe Filtrat am Rotationsverdampfer (Wasserbad ca. 35 °C) auf ca. 50 ml ein. Man zentrifugiert 20 min bei 4000 U/min, dekantiert den klaren, farblosen Überstand, versetzt mit 1 ml konz. Salzsäure und engt am Rotationsverdampfer bis auf wenige Milliliter ein. Man fällt das Produkt mit Ether aus, rührt 1/2 Stunde, saugt den Niederschlag ab und wäscht mit Ether nach.

Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH erhält man 0,65 g (57,2 % d.Th.) kleine, farblose Kristallnadeln, die ab 205 °C NH_3 abspalten und bei 209 - 215 °C schmelzen (Lit. 3): 213 °C).

DC: (FM 2) hRf ~ 83 Fluoreszenzlöschung (254 nm)

IR(KBr): 3250, 3080 cm^{-1} (stark verbreitert, NH),
1665 cm^{-1} (C = N), 1600 cm^{-1} (NH), 1540, 1480 cm^{-1}

$C_8H_{11}ClN_2$ (170,63)

7,90 mg Substanz 0,4825 ml 0,1 N $AgNO_3$ (F = 0,9624)

Ber. Cl 20,78 %

Gef. Cl 20,84 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 134 (100, $M^+ - HCl$)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 295 (1, M^+), 278 (51, $M^+ - NH_3$),
262 (100, $M^+ - NH_2OH$)

2-(4-Carboxyphenyl)indol-6-carboxamidin-hydrochlorid (2b)

1,00 g ($3,4 \times 10^{-3}$ mol) 2-(4-Carboxyphenyl)indol-6-carboxamidoxim (2a) wird im Ultraschallbad in 250 ml Methanol suspendiert, und 4 kleine Löffel Raney-Nickel, das zuvor durch Waschen mit Methanol vom Wasser befreit wird, werden zugegeben. Man hydriert in der PARR-Apparatur bei 3 bar ca. 20 Stunden bis zur quantitativen Umsetzung. Der Ansatz wird in der PARR-Flasche im Eisbad abgekühlt, und unter Rühren wird soviel 2N-Salzsäure zugetropft, bis der helle Niederschlag über dem Katalysator gerade gelöst ist. Man saugt den Katalysator sofort über Celite ab, wäscht mit Methanol nach und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer (Wasserbad ca. 35 °C) bis zur beginnenden Trübung ein. Nun wird 10 min bei 4000 U/min zentrifugiert, der klare Überstand dekantiert und das Produkt mit Ether ausgefällt. Man saugt den Niederschlag ab, wäscht mit Ether nach und digeriert 1 Stunde in 20 ml 2N-Salzsäure. Die hellgelbe Substanz wird abgesaugt, mit Wasser neutralgewaschen und im Vakuum über P_2O_5 und KOH getrocknet. Man erhält 0,65 g (60,8 % d.Th.) gelbes Pulver, das ab 215 °C NH_3 abspaltet und bis 300 °C nicht schmilzt.

Für die Analyse wird unter großen Verlusten aus Methanol umkristallisiert; man erhält kleine, beige Kristallnadeln (hygroskopisch).

DC: (FM 2) hRf ~ 87 blaue Fluoreszenz
(FM 4) hRf ~ 4

IR(KBr): 3360, 3220 cm^{-1} (stark verbreitert, NH, OH),
 1670 cm^{-1} (verbreitert, C = O, C = N), 1605 cm^{-1}
 (NH), 1535, 1473, 1455 cm^{-1} , 1405 cm^{-1} (verbrei-
 tert)

UV (Methanol): $\lambda_{\text{max.}}$ ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ l)
 339 nm (30,7), 260 nm (26,5)

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2 \times 1/3 \text{ H}_2\text{O}$ (321,75 = 315,75 + 6,00)

Ber. C 59,72 % H 4,59 % N 13,06 %

Gef. C 59,71 % H 4,83 % N 12,87 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 279 (sehr schwach, $\text{M}^+ - \text{HCl}$),
 262 (100, $\text{M}^+ - \text{HCl}$, - NH_3)

2-(4-Methoxycarbonylphenyl)indol-6-carboxamidin-sulfat (2c)

100 mg ($3,2 \times 10^{-4}$ mol) 2-(4-Carboxyphenyl)indol-6-carbox-
 amidin-hydrochlorid (2b) werden in 4 ml absolutem Methanol
 suspendiert. Man erhitzt unter Rühren und Feuchtigkeits-
 ausschluß am Rückfluß zum Sieden, fügt 2 Tropfen konz.
 Schwefelsäure zu und hält 7 Stunden am Sieden, wobei nach
 ca. 3 Stunden eine klare, blaufluoreszierende Lösung ent-
 steht. Beim Abkühlen auf Raumtemperatur kristallisiert ein
 helles Produkt, das abgesaugt, mit wenig eiskaltem Methanol
 gewaschen und anschließend im Vakuum über P_2O_5 und KOH ge-
 trocknet wird.

Man erhält 71 mg (65,5 % d.Th.) fast farblose Kristallna-
 deln, die ab 217 °C NH_3 abspalten und bei 295 - 298 °C
 unter Gasentwicklung schmelzen.

DC: (FM 2) hRf ~ 88 blaue Fluoreszenz
(FM 4) hRf ~ 16

IR(KBr): 3420, 3350, 3180 cm^{-1} (stark verbreiterte, strukturierte Bande, NH), 2940 cm^{-1} , 1740 cm^{-1} (C = O), 1680, 1650, 1603, 1525, 1475, 1451, 1427 cm^{-1}

UV (Methanol): λ max. ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
345 nm (28,9), 263 nm (21)

($\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$) $_2\text{SO}_4$ (684,70) Ber. S 4,68 %
Gef. S 4,72 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 293 (44, M^+ (Base)), 276 (100, M^+ (Base) - NH_3), 245 (26, M^+ (Base) - NH_3 , - OCH_3)

3.3.2. 6-Amidinoindol-2-carbonsäure-hydrochlorid (3b)

6-(N-Hydroxyamidino)indol-2-carbonsäure (3a)

1,86 g (1×10^{-2} mol) 6-Cyanindol-2-carbonsäure ¹⁹⁾ und 3,45 g (5×10^{-2} mol) Hydroxylamin-hydrochlorid werden in einer Mischung aus 150 ml Ethanol und 20 ml Wasser gelöst und unter Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Innerhalb 1 Stunde wird durch Zutropfen von ca. 2,8 ml konz. Ammoniaklösung der pH auf 7 eingestellt. Man hält die Lösung 8 Stunden am Sieden, wobei sich nach ca. 3 Stunden ein heller Niederschlag bildet, der heiß abgesaugt und mit 50 ml ammoniakalischem Ethanol (50 ml Ethanol und 0,5 ml konz. Ammoniak) nachgewaschen wird. Es wird in 50 ml 10 %iger Essigsäure digeriert, abgesaugt und mit Wasser neutralgewaschen.

Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 1,10 g (50,3 % d.Th.) nahezu farbloses Pulver, das ab 165 °C NH_3 abspaltet und bei 240 - 246 °C unter Gasentwicklung schmilzt.

DC: (FM 1) hRf ~ 52 a) Fluoreszenzlöschung (254 nm)
b) verd. $CuSO_4$ -Lösung: grün

IR(KBr): 3395 cm^{-1} (NH), 3290, 3000 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande, NH, OH), 1680 cm^{-1} (verbreitert, C = O, C = N), 1587 cm^{-1} (NH), 1513, 1400 cm^{-1}

$C_{10}H_9N_3O_3$	(219,19)	Ber.	N	19,17 %
		Gef.	N	18,90 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 219 (7, M^+), 158 (17, $M^+ - NH_3$, - CO_2), 132 (100)

6-Amidinoindol-2-carbonsäure-hydrochlorid (3b)

500 mg ($2,3 \times 10^{-3}$ mol) 6-(N-Hydroxyamidino)indol-2-carbonsäure (3a) werden im Ultraschallbad in 250 ml Methanol suspendiert, und 5 kleine Löffel Raney-Nickel, das zuvor durch Waschen mit Methanol vom Wasser befreit wird, werden zugegeben. In der PARR-Apparatur hydriert man bei 3 bar 4 - 6 Stunden bis zur quantitativen Umsetzung. Der Katalysator wird abgesaugt, mit Methanol gewaschen und das Filtrat im Eisbad mit 0,25 ml konz. Salzsäure versetzt. Man engt am Rotationsverdampfer (Wasserbad ca. 35 °C) auf 50 - 100 ml ein, zentrifugiert 15 min bei 4000 U/min, dekantiert den klaren Überstand und fällt das Produkt mit Ether aus. Nach einstündigem Rühren saugt man den Niederschlag ab und wäscht mit Ether nach.

Man erhält nach dem Trocknen 260 mg (47,5 % d.Th.) farbloses Pulver, das ab 285 °C HCl abspaltet und bis 300 °C nicht schmilzt.

Für die Analyse kann unter großen Verlusten aus Methanol umkristallisiert werden, wobei ein farbloses Kristallisat erhalten wird.

DC: (FM 1) hRf ~ 47 blaue Fluoreszenz

IR(KBr): 3290, 3135, 3040 cm^{-1} (stark verbreiterte, strukturierte Bande, NH, OH), 1695 cm^{-1} (C = O), 1667 cm^{-1} (C = N), 1568, 1527, 1477, 1440, 1402 cm^{-1}

UV (Methanol): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ l}$) 299 nm (16,86)

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ (257,67 = 239,65 + 18,02)

10,90 mg Substanz 0,4200 ml 0,1 N AgNO_3 (F = 0,9624)

Ber. C 46,61 % H 4,69 % Cl 13,76 % N 16,31 %

Gef. C 46,45 % H 4,78 % Cl 13,15 % N 15,95 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 203 (2, $\text{M}^+ - \text{HCl}$),
186 (63, $\text{M}^+ - \text{HCl}$, - NH_3),
168 (100, $\text{M}^+ - \text{HCl}$, - NH_3 , - H_2O)

2-(N-Hydroxyamidino)indol-6-carbonsäure (4)

330 mg ($1,8 \times 10^{-3}$ mol) 2-Cyanindol-6-carbonsäure ²⁰⁾ und 612 mg ($8,8 \times 10^{-3}$ mol) Hydroxylamin-hydrochlorid werden in einer Mischung aus 26,6 ml Ethanol und 3,5 ml Wasser gelöst und unter Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Innerhalb 30 min wird durch Zutropfen von ca. 0,5 ml konz. Ammoniaklösung der pH auf 7 eingestellt. Man hält die gelbe Lösung 1 Stunde am Sieden und engt am Rotationsverdampfer ein, bis sich ein hellbeiger Niederschlag bildet. Die Suspension wird 1 Stunde in den Kühlschrank gestellt, der Niederschlag dann abgesaugt und mit Wasser neutralgewaschen.

Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 113 mg (29,1 % d.Th.) hellbeiges Produkt.

Das Filtrat wird mit 100 ml Wasser versetzt und am Rotationsverdampfer auf ca. 20 ml eingeeengt, wobei erneut ein hellbeiger Niederschlag entsteht. Nach oben beschriebener Aufarbeitungsweise erhält man 182 mg (46,8 % d.Th.) hellbeiges Pulver, das nach DC und Schmelzverhalten mit dem zuerst erhaltenen Produkt identisch ist. Die Substanz spaltet ab 160 °C NH_3 ab und schmilzt bei 190 - 195 °C unter Gasentwicklung.

Das Produkt färbt sich beim Aufbewahren grau.

DC: (FM 1) hRf ~ 63 a) Fluoreszenzlösung (254 nm)
b) verd. CuSO₄-Lösung: grün

IR(KBr): 3400-2500 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande, NH, OH), 1660 cm^{-1} (verbreitert, C = O, C = N), 1615, 1505 cm^{-1}

$$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3 \quad (219, 19)$$

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 219 (100, M^+), 202 (14, $M^+ - NH_3$)

Versuch zur Darstellung von 2-Amidinoindol-6-carbonsäure-aceturat

200 mg ($9,1 \times 10^{-4}$ mol) 2-(N-Hydroxyamidino)indol-6-carbonsäure (4) werden in 100 ml Methanol gelöst, und 5 kleine Löffel Raney-Nickel, das zuvor durch Waschen mit Methanol vom Wasser befreit wird, werden zugegeben. Man hydriert bei Normaldruck 2 Stunden bis zur quantitativen Umsetzung (DC: (FM 1) hRf ~ 55 ; schwach blaue Fluoreszenz). Der Katalysator wird über Celite abgesaugt und mit Methanol nachgewaschen. Zum Filtrat gibt man 107 mg ($9,1 \times 10^{-4}$ mol) Acetursäure, erhitzt den Ansatz unter Rühren und Feuchtheitsausschluß 10 min am Rückfluß zum Sieden und zentrifugiert nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur 20 min bei 8000 U/min. Der klare Überstand wird dekantiert und am Rotationsverdampfer auf ein kleines Volumen eingengt. Mit Ether wird ein hellgraues Pulver gefällt, das im DC außer der beschriebenen noch 4 weitere Fluoreszenzen zeigt und zum größten Teil aus Acetursäure besteht (MS).

3.4 Derivate des 4-Amidinobenzaldehyd, des 6-Amidinoindol-2-carbaldehyd und des 5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd

3.4.1. 2-(4-Amidinophenyl)-1,3-dioxolan-hydrochlorid (5b)

2-(4-Cyanphenyl)-1,3-dioxolan ⁷⁾

5,2 g ($3,97 \times 10^{-2}$ mol) 4-Cyanbenzaldehyd ²⁴⁾, 10,0 g ($1,61 \times 10^{-1}$ mol) wasserfreies Ethylenglycol und eine Spur (ca. 1 - 2 mg) Toluol-4-sulfonsäure werden in 50 ml absolutem Benzol suspendiert und ca. 21 Stunden am Wasserab-

scheider unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, bis sich kein Reaktionswasser mehr bildet. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung mit 20 ml Wasser geschüttelt, die abgetrennte organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (Wasserbad ca. 40 °C) abdestilliert. Das zurückbleibende, hellgelbe Öl wird mit Wasser versetzt und bis zur vollständigen Kristallisation gerührt. Man saugt das Kristallisat ab, trocknet im Vakuum über P_2O_5 und erhält 6,0 g (86,3 % d.Th.) blaßgelbe Kristalle, die bei 45 - 45,5 °C schmelzen. Nach dem Umkristallisieren aus Cyclohexan erhält man 4,8 g (69,1 % d.Th.) farblose Kristallnadeln mit einem Schmelzpunkt von 45,5 - 46,5 °C (Lit. ⁷⁾ 43 - 45 °C)

DC: (FM 6) hRf ~ 70 a) Fluoreszenzlöschung (254 nm)
b) 2,4-Dinitrophenylhydrazin-
Lösung: orange

IR(KBr): 3090, 3050 cm^{-1} , 2945, 2880 cm^{-1} (gesättigtes CH), 2220 cm^{-1} (C $\equiv$ N), 1610, 1471, 1425 cm^{-1}

$C_{10}H_9NO_2$ (175,18)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 175 (52, M^+), 174 (100, $M^+ - H$),
130 (54, $M^+ - HCHO$, - CH_3)

2-[4-(N-Hydroxyamidino)phenyl]-1,3-dioxolan (5a)

3,50 g (2×10^{-2} mol) 2-(4-Cyanphenyl)-1,3-dioxolan ⁷⁾,
6,95 g (1×10^{-1} mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 10,60 g
(1×10^{-1} mol) Natriumcarbonat sicc. werden in 200 ml absolutem Ethanol suspendiert und unter Rühren und Feuchtheitsausschluß 6 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur saugt man von den anorganischen Salzen ab, wäscht mit Ethanol nach und engt das farblose Filtrat am Rotationsverdampfer ein, bis ein heller, anorganischer Niederschlag entsteht. Dieser wird durch Zugabe von 50 ml Wasser wieder in Lösung gebracht und die Lösung weiter eingeeengt, bis ein farbloser Niederschlag ausfällt. Das Kristallisat wird abgesaugt, mit Wasser nachgewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Man erhält 3,35 g (80,5 % d.Th.) kleine, farblose Kristallnadeln mit einem Schmelzpunkt von 153 - 155,5 °C. Umkristallisiert aus Ethanol erhält man farblose Kristallschuppen mit gleichem Schmelzpunkt.

DC: (FM 3) hRf ~ 84 a) Fluoreszenzlöschung (254 nm)
b) verd. $CuSO_4$ -Lösung: grün

IR(KBr): 3445, 3420 (Doppelbande), 3350 cm^{-1} (NH), 2995, 2955, 2880 cm^{-1} (gesättigtes CH), 1635 cm^{-1} (C = N), 1613, 1585, 1475, 1425 cm^{-1}

$C_{10}H_{12}N_2O_3$ (208,21) Ber. N 13,45 %
Gef. N 13,40 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 208 (100, M^+), 207 (37, $M^+ - H$)

2-(4-Amidinophenyl)-1,3-dioxolan-hydrochlorid (5b)

2,08 g (1×10^{-2} mol) 2-[4-(N-Hydroxyamidino)phenyl]-1,3-dioxolan (5a) und 0,54 g (1×10^{-2} mol) Ammoniumchlorid werden in 250 ml Methanol gelöst, und 4 kleine Löffel Raney-Nickel, das zuvor durch Waschen mit Methanol vom Wasser befreit wird, werden zugegeben. Man hydriert in der PARR-Apparatur bei 3 bar ca. 18 Stunden. Nach quantitativer Um-

setzung saugt man den Katalysator über Celite ab, wäscht mit Methanol nach und engt das farblose Filtrat am Rotationsverdampfer (Wasserbad ca. 35 °C) auf ein kleines Volumen ein. Die leicht getrübbte Lösung wird 15 min bei 4000 U/min zentrifugiert, der klare Überstand dekantiert und das Produkt mit Ether ausgefällt. Man saugt den farblosen Niederschlag ab, wäscht mit Ether nach und erhält nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH 1,60 g (70,0 % d.Th.) farbloses Kristallisat (Chloridgehalt: 16,69 %).

Um letzte Spuren Ammoniumchlorid zu entfernen, wird die Substanz in heißem Methanol gelöst und bis zur ersten Trübung mit Ether versetzt. Es wird filtriert und über Nacht zum Auskristallisieren stehengelassen. Man saugt ab, wäscht mit wenig Isopropanol nach und erhält nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH große durchsichtige, farblose Kristallplatten, die ab 145 °C NH_3 abspalten und bei 182 - 184,5 °C schmelzen.

DC: (FM 3) hRf ~ 35 a) Fluoreszenzlöschung (254 nm)
b) 2.4-Dinitrophenylhydrazin-
Lösung: orange

IR(KBr): 3400-2500 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande, NH, CH), 1670 cm^{-1} (verbreitert, C = N), 1525, 1472, 1435 cm^{-1}

$C_{10}H_{13}ClN_2O_2$ (228,67)

9,70 mg Substanz 0,4450 ml 0,1 N $AgNO_3$ (F = 0,9624)

Ber.	C	52,52 %	H	5,73 %	Cl	15,50 %	N	12,25 %
Gef.	C	52,34 %	H	5,75 %	Cl	15,65 %	N	12,20 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 192 (61, $M^+ - HCl$),
 191 (100, $M^+ - HCl, - H$),
 147 (42, $M^+ - HCl, - HCHO, - CH_3$)

3.4.2. 4-Amidino-2-aminobenzaldehyd-4-amidinophenyl-
 hydrazon-dihydrochlorid (7)

2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (6a)

5,3 g (3×10^{-2} mol) 4-Cyan-2-nitrobenzaldehyd 5, 23, 26),
 7,6 g ($1,22 \times 10^{-1}$ mol) wasserfreies Ethylenglycol und eine
 Spur (ca. 1 - 2 mg) Toluol-4-sulfonsäure werden in 50 ml ab-
 solutem Benzol suspendiert und ca. 24 Stunden am Wasserab-
 scheider unter Rückfluß zum Sieden erhitzt, bis sich ~~kein~~
 Reaktionswasser mehr bildet. Nach dem Abkühlen auf Raum-
 temperatur wird die Lösung mit 20 ml Wasser geschüttelt,
 die abgetrennte organische Phase über Natriumsulfat ge-
 trocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer (Wasserbad
 ca. 40 °C) zur Trockene gebracht. Das zurückbleibende Kri-
 stallisat wird in 50 ml Wasser suspendiert, abgesaugt und
 im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Man erhält 5,3 g (80,0 %
 d.Th.) gelbes Kristallisat, das bei 91 - 96 °C schmilzt.
 Nach dem Umkristallisieren aus ca. 350 ml Cyclohexan erhält
 man 3,6 g (54,3 % d.Th.) blaßgelbe Kristalle mit einem
 Schmelzpunkt von 96 - 98,5 °C.

DC: (FM 6) hRf ~ 73 a) Fluoreszenzlöschung (254 nm)
 b) 2,4-Dinitrophenylhydrazin-
 Lösung: orange

IR(KBr): 3075, 3050, 2995, 2950, 2890 cm^{-1} (stark strukturierte, verbreiterte Bande, CH), 2225 cm^{-1} ($\text{C} \equiv \text{N}$), 1920, 1800, 1715, 1608 cm^{-1} , 1530 cm^{-1} (NO_2), 1480, 1470 cm^{-1} , 1360 cm^{-1} (NO_2)

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4$	(220, 18)	Ber.	N	12,72 %
		Gef.	N	12,39 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 220 (sehr schwach, M^+),
 219 (10, $\text{M}^+ - \text{H}$), 203 (83, $\text{M}^+ - \text{OH}$),
 173 (100, $\text{M}^+ - \text{OH}$, - NO)

2-[4-(N-Hydroxyamidino)-2-nitrophenyl]-1,3-dioxolan (6b)

3,3 g ($1,5 \times 10^{-2}$ mol) 2-(4-Cyan-2-nitrophenyl)-1,3-dioxolan (6a), 5,21 g ($7,5 \times 10^{-2}$ mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 7,95 g ($7,5 \times 10^{-2}$ mol) Natriumcarbonat sicc. werden in 200 ml absolutem Ethanol suspendiert und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 6 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Man filtriert heiß ab und läßt über Nacht auskristallisieren. Die Kristallnadeln werden abgesaugt, mit Wasser und Ethanol nachgewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Man erhält 2,9 g (76,4 % d.Th.) lange, gelbe Kristallnadeln, die ab 190 °C NH_3 abspalten und bei 206 - 208 °C schmelzen.

DC: (FM 3) hRf ~ 80 a) Fluoreszenzlöschung (254 nm)
 b) verd. CuSO_4 -Lösung: grün

IR(KBr): 3480, 3360 cm^{-1} (NH_2), 3200, 3085, 2900, 2880 cm^{-1} (stark verbreiterte, strukturierte Bande), 1650 cm^{-1} ($\text{C} = \text{N}$), 1595 cm^{-1} (NH), 1520 cm^{-1} (NO_2), 1495, 1470, 1453 cm^{-1} , 1350 cm^{-1} (NO_2)

$C_{10}H_{11}N_3O_5$	(253,21)	Ber.	N	16,60 %
		Gef.	N	16,52 %

MS: $\frac{m}{e}$	(rel. Int.)	253 (43, M^+),	252 (5, $M^+ - H$),
		236 (90, $M^+ - OH$),	
		206 (100, $M^+ - OH$, - NO)	

2-(4-Amidino-2-aminophenyl)-1,3-dioxolan-hydrochlorid (6c)

1,90 g ($7,5 \times 10^{-3}$ mol) 2-[4-(N-Hydroxyamidino)-2-nitrophenyl]-1,3-dioxolan (6b) und 0,4 g ($7,5 \times 10^{-3}$ mol) Ammoniumchlorid werden in 250 ml Methanol gelöst, und 4 kleine Löffel Raney-Nickel, das zuvor durch Waschen mit Methanol vom Wasser befreit wird, werden zugegeben. Man hydriert in der PARR-Apparatur bei 3 bar ca. 19 Stunden. Nach quantitativer Umsetzung saugt man den Katalysator über Celite ab, wäscht mit Methanol nach und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer (Wasserbad ca. 35 °C) auf ca. 30 ml ein. Die leicht getrübbte Lösung wird 20 min bei 4000 U/min zentrifugiert, der klare Überstand dekantiert und zum Sieden erhitzt. Zur siedenden Lösung tropft man unter Rühren Ether bis zur ersten Trübung und läßt auskristallisieren. Die überstehende Lösung wird dekantiert und filtriert, das Kristallisat in eine Nutsche überführt und trockengesaugt. Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH erhält man als ammoniumchloridhaltige Erstfällung 0,65 g (35,5 % d.Th.) blaßgelbe Kristallnadeln (Chloridgehalt: 14,93 %), die bei 143 - 146 °C schmelzen.

Die obengenannte, filtrierte Lösung wird mit Ether versetzt, die entstandene Suspension 1/2 Stunde gerührt, der reine Niederschlag abgesaugt und im Vakuum über P_2O_5 und KOH getrocknet. Man erhält 0,65 g (35,5 % d.Th.) blaßgelbe Kristallnadeln, die bei 146 - 148 °C schmelzen.

Die Erstfällung kann aus Methanol/Ether umgefällt werden, ist aber für die Folgereaktion rein genug.

DC: (FM 2) hRf ~ 68 blaugrüne Fluoreszenz
(FM 3) hRf ~ 25

IR(KBr): 3290, 3180 cm^{-1} (verbreitert, NH), 2970, 2880 cm^{-1} (stark verbreiterte, strukturierte Bande, gesättigtes CH), 1660 cm^{-1} (C = N), 1627 cm^{-1} (verbreitert), 1572, 1522, 1478 cm^{-1} , 1420, 1410 cm^{-1} (verbreiterte Doppelbande)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Cl N}_3\text{O}_2$ (243,69)

9,70 mg Substanz 0,4125 ml 0,1 N AgNO_3 (F = 0,9624)

Ber.	C	49,28 %	H	5,79 %	Cl	14,55 %	N	17,24 %
Gef.	C	49,08 %	H	5,74 %	Cl	14,51 %	N	17,09 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 207 (100, $\text{M}^+ - \text{HCl}$),
206 (35, $\text{M}^+ - \text{HCl}$, - H),
162 (18, $\text{M}^+ - \text{HCl}$, - HCHO , - CH_3)

4-Amidino-2-aminobenzaldehyd-4-amidinophenylhydrazon-dihydrochlorid (7)

0,500 g ($2,05 \times 10^{-3}$ mol) 2-(4-Amidino-2-aminophenyl)-1,3-dioxolan-hydrochlorid (6c) und 0,457 g ($2,05 \times 10^{-3}$ mol) 4-Amidinophenylhydrazin-dihydrochlorid ^{28a,29} werden in 40 ml Ethanol suspendiert. Der Ansatz wird unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 2 1/4 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt und heiß abgesaugt. Man löst den Niederschlag in siedendem absolutem Methanol, setzt, nachdem eine

befriedigende Kristallisation ausbleibt, bis zur deutlichen Trübung trockenen Ether zu und läßt auskristallisieren. Das Kristallisat wird abgesaugt, mehrfach aus Methanol/Ether umgefällt und über P_2O_5 und KOH getrocknet. Man erhält 0,45 g (59,6 % d.Th.) orangegelbes Kristallisat, das ab 235 °C HCl abspaltet und bis 300 °C nicht schmilzt.

DC: (FM 1) hRf ~ 44 gelbgrüne Fluoreszenz

IR(KBr): 3420, 3280, 3190, 3095 cm^{-1} (stark verbreiterte, strukturierte Bande, NH), 1660 cm^{-1} (C = N), 1597 cm^{-1} (NH), 1524, 1508 cm^{-1} (verbreitert), 1470, 1417 cm^{-1}

UV (Wasser): λ max. ($\epsilon \times 10^{-3} \times M^{-1} cm^{-1}$ l) 390 nm^{23,4)}

$C_{15}H_{19}Cl_2N_7 \times H_2O$ (386,27 = 368,25 + 18,02)

10,10 mg Substanz 0,5675 ml 0,1 N $AgNO_3$ (F = 0,9624)

Ber. C 46,64 % H 5,48 % Cl 18,36 % N 25,38 %

Gef. C 46,89 % H 5,31 % Cl 19,17 % N 24,85 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 295 (3, $M^+ - 2 HCl$),
278 (33, $M^+ - 2 HCl, - NH_3$),
261 (100, $M^+ - 2 HCl, - 2 NH_3$)

3.4.3. 6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-amidinohydrazon-
dihydrochlorid (10) und
6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-4-amidinophenyl-
hydrazon-dihydrochlorid (11)

6-Cyanindol-2-carbaldehyd-dimethylacetal (8a)

5,00 g ($2,9 \times 10^{-2}$ mol) 6-Cyanindol-2-carbaldehyd 19, 22, 23) werden in 300 ml absolutem Methanol gelöst. Nach Zugabe von 3,6 ml ($3,25 \times 10^{-2}$ mol) Orthoameisensäuretrimethylester und $1,15 \times 10^{-2}$ ml konz. Salzsäure (11,5 ml einer Lösung von 0,1 ml konz. Salzsäure in 100 ml Methanol) wird die Lösung 25 min unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß am Rückfluß zum Sieden erhitzt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur fügt man eine Mischung aus 150 ml Wasser und 25 ml 2N-Natronlauge zu und engt am Rotationsverdampfer ein, bis ein kristalliner, beiger Niederschlag entsteht. Die Suspension wird mit 600 ml Wasser verdünnt und 1/2 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Kristallisat wird abgesaugt, mit ca. 150 ml Wasser, dem einige Tropfen 2N-Natronlauge zugesetzt sind, nachgewaschen, getrocknet und aus ca. 200 ml Cyclohexan umkristallisiert. Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 4,65 g (73,2 % d.Th.) farblose Kristallnadeln mit einem Schmelzpunkt von 94 - 95 °C.

DC: (FM 6) hRf ~ 55 a) Fluoreszenzlöschung (254 nm)
 b) 2,4-Dinitrophenylhydrazin-
 Lösung: orange

IR(KBr): 3260 cm^{-1} (verbreitert, Indol-NH), 2990 -
 2820 cm^{-1} (stark strukturierte, verbreiterte
 Bande, gesättigtes CH), 2220 cm^{-1} (C $\equiv$ N),
 1620, 1570, 1460, 1440, 1410 cm^{-1}

$C_{12}H_{12}N_2O_2$	(216,23)	Ber.	N	12,96 %
		Gef.	N	12,88 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 216 (64, M^+), 185 (100, $M^+ - OCH_3$),
 184 (60, $M^+ - CH_3OH$),
 155 (75, $M^+ - OCH_3$, - HCHO)

6-(N-Hydroxyamidino)indol-2-carbaldehyd-dimethylacetal (8b)

3,9 g ($1,8 \times 10^{-2}$ mol) 6-Cyanindol-2-carbaldehyd-dimethylacetal (8a) und 9,5 g (9×10^{-2} mol) Natriumcarbonat sicc. werden in einer Mischung aus 270 ml Ethanol und 42 ml Wasser suspendiert und unter Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt. In die heiße Suspension werden vorsichtig in etwa 1 g-Portionen 6,2 g (9×10^{-2} mol) Hydroxylamin-hydrochlorid eingetragen, wobei nach dem Aufschäumen die nächste Portion zugefügt wird. Nach beendeter Zugabe hält man den Ansatz 9 Stunden am Sieden, saugt nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur von den anorganischen Salzen ab und wäscht mit Ethanol nach. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingeeengt, bis ein heller, anorganischer Niederschlag ausfällt. Dieser wird mit 100 ml Wasser und einigen Tropfen 2N-Natronlauge in Lösung gebracht. Man engt weiter ein, bis ein kristalliner, farbloser Niederschlag entsteht, der abgesaugt und mit ca. 50 ml schwach alkalischem Wasser nachgewaschen wird. Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 3,6 g (80,1 % d.Th.) farblose Kristalle, die ab 127 °C NH_3 abspalten und bei 136 - 139 °C schmelzen.
 Eine Probe zur Analyse wird aus Ethanol umkristallisiert.

DC: (FM 3) hRf ~ 80 a) Fluoreszenzlösung (254 nm)
 b) verd. $CuSO_4$ -Lösung: grün

IR(KBr): 3440, 3340 cm^{-1} (NH_2), 3280 cm^{-1} (Indol-NH),
 2980 - 2820 cm^{-1} (stark verbreiterte, strukturierte Bande, gesättigtes CH), 1637 cm^{-1} ($\text{C} = \text{N}$),
 1587 cm^{-1} (NH), 1454, 1440, 1418 cm^{-1}

UV (Wasser): λ_{max} ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ l}$) 288 nm (13,5)

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$ (249,26)

Ber. C 57,82 % H 6,07 % N 16,86 %

Gef. C 57,62 % H 6,13 % N 16,74 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 249 (100, M^+), 234 (41, $\text{M}^+ - \text{CH}_3$),
 218 (61, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$),
 216 (17, $\text{M}^+ - \text{NH}_2\text{OH}$),
 188 (48, $\text{M}^+ - \text{OCH}_3 - \text{HCHO}$),
 185 (34), 155 (19)

6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-dimethylacetal-aceturat (8c)

2,50 g (1×10^{-2} mol) 6-(N-Hydroxyamidino)indol-2-carbaldehyd-dimethylacetal (8b) werden in 250 ml Methanol gelöst, und 6 kleine Löffel Raney-Nickel, das zuvor durch Waschen mit Methanol vom Wasser befreit wird, werden zugegeben. Man hydriert in der PARR-Apparatur bei 3,5 bar ca. 62 Stunden, wobei nach 24 Stunden Reaktionsdauer 4 und nach 48 Stunden 1 kleiner Löffel Raney-Nickel (mit Methanol frisch gewaschen) zugesetzt werden. Nach quantitativer Umsetzung saugt man den Katalysator über Celite ab, wäscht mit Methanol nach und gibt zur farblosen Lösung 1,17 g (1×10^{-2} mol) Acetursäure. Der Ansatz wird unter Feuchtigkeitsausschluß 1/2 Stunde am Rückfluß zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur am Rotationsverdampfer (Wasser-

bad ca. 35 °C) auf ein kleines Volumen eingeengt. Die leicht getrübbte Lösung wird 15 min bei 4000 U/min zentrifugiert, der klare Überstand dekantiert und das Produkt mit Ether ausgefällt. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, der farblose Niederschlag abgesaugt und mit reichlich Ether nachgewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 1,95 g (55,5 % d.Th.) farbloses Pulver, das ab 170 °C NH_3 abspaltet und sich dann zersetzt. Eine Probe zur Analyse wird aus Methanol umkristallisiert. Die Substanz kristallisiert in winzigen, farblosen Kristallnadeln.

DC: (FM 3) hRf ~ 23 blaue Fluoreszenz

IR(KBr): 3400, 3390 - 2500 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande, NH, CH), 1645 cm^{-1} (verbreitert C = O, C = N), 1605 cm^{-1} (NH), 1530 (verbreitert), 1478, 1450, 1403 cm^{-1}

UV (Wasser): λ max. ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1} cm^{-1} l$) 289 nm (13,6)

$C_{16}H_{22}N_4O_5$ (350,36)

12,55 mg Substanz 0,522 ml 0,1 N $HClO_4$ in Dioxan
(F = 0,6763)

Ber. Äquiv.-Gew. 350,4

Gef. Äquiv.-Gew. 355,5

Ber. C 54,85 % H 6,33 % N 15,99 % O 22,83 %

Gef. C 54,71 % H 6,40 % N 15,80 % O 23,30 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 233 (100, $M^+ - Ac$),
 202 (63, $M^+ - Ac / - OCH_3$),
 185 (15, $M^+ - Ac / - OCH_3 / - NH_3$),
 172 (100, $M^+ - Ac / - OCH_3 / - HCHO$),
 117 (51)

Ac = Acetursäure (MG: 117,1)

6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-amidinohydrason-dihydrochlorid (10)

0,700 g (2×10^{-3} mol) 6-Amidinoindol-2-carbaldehyd-dimethylacetal-aceturat (8c) und 0,294 g (2×10^{-3} mol) Aminoguanidin-dihydrochlorid ³³⁾ werden in 35 ml Ethanol suspendiert und 0,5 ml Eisessig zugegeben. Man erhitzt unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 26 Stunden am Rückfluß zum Sieden, wobei sofort eine gelbe Lösung entsteht und wenig später ein beiger Niederschlag ausfällt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur saugt man den Niederschlag ab und wäscht mit ca. 10 ml eiskaltem Ethanol nach.

Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH erhält man 0,530 g (83,8 % d.Th.) beiges Pulver, das ab 198 °C NH_3 abspaltet und bis 300 °C nicht schmilzt.

DC: (FM 2) hRf ~ 75 blaue Fluoreszenz

IR(KBr): 3440 - 2700 cm^{-1} (breite, strukturierte Bande, NH), 1656 cm^{-1} (C = N), 1626, 1610, 1597, 1530, 1473, 1457, 1448, 1408 cm^{-1}

UV (Wasser): λ max. ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1} cm^{-1}$) 330 nm (30,0)
 252 nm (17,6)

IR(KBr): 3400 - 2500 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande, NH),
 1657 cm^{-1} (C = N), 1600, 1588 cm^{-1} (NH), 1526,
 1493, 1470 cm^{-1}

UV (Wasser): λ max. ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ l}$) 389 nm (39,4)
 297 nm (11,6)

$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_7 \times 3/4 \text{ C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (426,82 = 392,27 + 34,55)

11,24 mg Substanz 0,5250 ml 0,1 N AgNO_3 (F = 1,008)

Ber. C 52,06 % H 5,55 % Cl 16,61 % N 22,97 %

Gef. C 51,34 % H 5,45 % Cl 16,69 % N 22,75 %

FD-MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 320 (32, $\text{M}^+ + \text{H}$, - 2HCl)
 303 (100, $\text{M}^+ + \text{H}$, - 2HCl, - NH_3)
 302 (58, $\text{M}^+ - 2\text{HCl}$, - NH_3)
 285 (85, $\text{M}^+ - 2\text{HCl}$, - 2NH_3)

3.4.4. 5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd-dimethyl- acetal-aceturat (9b)

5-Cyan-1-benzofuran-2-carbaldehyd-dimethylacetal ³⁰⁾

6,0 g ($3,5 \times 10^{-2}$ mol) 5-Cyan-1-benzofuran-2-carbaldehyd ³⁴⁾
 werden in 180 ml absolutem Methanol suspendiert. Nach Zugabe von 3 ml ($2,7 \times 10^{-2}$ mol) Orthoameisensäuretrimethylester und 0,3 ml konz. Salzsäure wird der Ansatz 30 min unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur fügt man ca. 9 ml 2N-Natronlauge zu, wobei die Farbe der Lösung von gelb nach rot umschlägt, und engt am Rotationsverdampfer bis zur ersten Kristallbildung auf ein kleines Vo-

lumen ein. Die Suspension wird mit 300 ml Wasser verdünnt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene, beige Kristallisat wird abgesaugt, mit ca. 100 ml Wasser, dem einige Tropfen 2N-Natronlauge zugesetzt sind, nachgewaschen, getrocknet und aus ca. 150 ml Cyclohexan umkristallisiert.

Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 6,1 g (80,1 % d.Th.) blaßgelbe Kristallnadeln mit einem Schmelzpunkt von 73 °C (Lit. ³⁰⁾ 73 - 74 °C).

DC: (FM 6) hRf ~ 78 a) Fluoreszenzlöschung (254 nm)
b) 2,4-Dinitrophenylhydrazin-
Lösung: orange

$C_{12}H_{11}NO_3$ (217,21)

5-(N-Hydroxyamidino)-1-benzofuran-2-carbaldehyd-
dimethylacetal (9a)

3,26 g ($1,5 \times 10^{-2}$ mol) 5-Cyan-1-benzofuran-2-carbaldehyddimethylacetal ³⁰⁾, 5,20 g ($7,5 \times 10^{-2}$ mol) Hydroxylaminhydrochlorid und 7,95 g ($7,5 \times 10^{-2}$ mol) Natriumcarbonat sicc. werden in 225 ml absolutem Ethanol suspendiert und unter Rühren und Feuchtigkeitssausschluß 6,5 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur saugt man von den anorganischen Salzen ab, wäscht mit Ethanol nach und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer auf 50 ml ein. Die noch warme, gelbe Lösung wird filtriert und unter Feuchtigkeitssausschluß über Nacht gerührt. Das entstandene Kristallisat wird abgesaugt und mit wenig Ethanol und schwach alkalischem Wasser nachgewaschen.

Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 2,50 g (66,6 % d.Th.) kleine, farblose Kristallnadeln, die bei 140,5 - 142 °C schmelzen.

Für die Analyse wird aus Ethanol umkristallisiert (Fp 141 - 142 °C).

DC: (FM 3) hRf ~ 86 a) Fluoreszenzlöschung (254 nm)
b) verd. $CuSO_4$ -Lösung: grün

IR(KBr): 3430, 3295 cm^{-1} (NH_2), 3170, 3090, 2995 - 2820 cm^{-1} (verbreiterte, strukturierte Bande, gesättigtes CH), 1638 cm^{-1} (C = N), 1597 cm^{-1} (NH), 1480, 1445, 1435, 1430 cm^{-1}

$C_{12}H_{14}N_2O_4$ (250,25)

Ber.	C	57,59 %	H	5,64 %	N	11,19 %
Gef.	C	57,55 %	H	5,67 %	N	11,27 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 250 (55, M^+), 219 (100, $M^+ - OCH_3$),
186 (11, $M^+ - OCH_3$, - NH_2OH)

5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd-dimethylacetal-aceturat (9b)

2,00 g (8×10^{-3} mol) 5-(N-Hydroxyamidino)-1-benzofuran-2-carbaldehyd-dimethylacetal (9a) werden in 250 ml Methanol gelöst, und 4 kleine Löffel Raney-Nickel, das zuvor durch Waschen mit Methanol vom Wasser befreit wird, werden zugegeben. Man hydriert in der PARR-Apparatur bei 3 bar 80 - 90 Stunden, wobei in regelmäßigen Abständen viermal je 2 kleine Löffel Raney-Nickel (mit Methanol gewaschen) zugesetzt werden. Nach quantitativer Umsetzung saugt man den Kataly-

sator über Celite ab, wäscht mit Methanol nach und gibt zur farblosen Lösung 0,94 g (8×10^{-3} mol) Acetursäure. Der Ansatz wird unter Feuchtigkeitsausschluß 1/2 Stunde am Rückfluß zum Sieden erhitzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur am Rotationsverdampfer (Wasserbad ca. 40 °C) auf ca. 80 ml eingeengt. Die leicht getrübe Lösung wird 15 min bei 4000 U/min zentrifugiert, der klare Überstand dekantiert und das Produkt mit Ether ausgefällt. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, der farblose Niederschlag abgesaugt und mit reichlich Ether nachgewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 1,60 g (57,0 % d.Th.) farbloses, glänzendes Pulver, das ab 195 °C NH_3 abspaltet und bei 204 - 207 °C schmilzt.

DC: (FM 3) $hRf \sim 34$ Fluoreszenzlöschung (254 nm)

IR(KBr): 3310 cm^{-1} (verbreitert, NH), $3095 - 2800\text{ cm}^{-1}$ (stark verbreiterte Bande), 1680 cm^{-1} (C = O), 1635 cm^{-1} (C = N), 1600, 1580, 1530 (verbreitert), 1465, 1400 cm^{-1}

$C_{16}H_{21}N_3O_6$ (351,35)

Ber. C 54,69 % H 6,02 % N 11,96 %

Gef. C 54,52 % H 6,05 % N 11,89 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 234 (36, $M^+ - Ac$),
203 (100, $M^+ - Ac, - OCH_3$),
172 (14, $M^+ - Ac, - CH_3OH, - HCHO$)

Ac = Acetursäure (MG: 117,1)

5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd-4-amidinophenyl-
hydrazon-dihydrochlorid (12).^{9, 34)}

1,054 g (3×10^{-3} mol) 5-Amidino-1-benzofuran-2-carbaldehyd-dimethylacetal-aceturat (9b) und 0,669 g (3×10^{-3} mol) 4-Amidinophenylhydrazin-dihydrochlorid ^{28a,29)} werden in 50 ml Ethanol suspendiert und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Der pH der trüben Lösung wird mit ethanolischer Salzsäure (Mischung aus Ethanol und konz. Salzsäure) auf 3 - 4 eingestellt. Man hält den Ansatz 7 Stunden am Sieden, saugt den entstandenen Niederschlag heiß ab und wäscht mit 30 - 40 ml heißem Ethanol nach. Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH erhält man 0,90 g (76,3 % d.Th.) zitronengelbes Pulver, das ab 210 °C NH_3 abspaltet und bei 285 - 290 °C unter Gasentwicklung schmilzt.

DC: (FM 2) hRf ~ 73 bläulich-gelbe, schwache
Fluoreszenz

IR(KBr): 3310, 3140 cm^{-1} (stark verbreiterte, strukturierte Bande, NH), 1660 cm^{-1} (C = N), 1600 cm^{-1} (NH), 1473, 1210, 1167 cm^{-1}

UV (Wasser): λ max. ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1} cm^{-1}$ l) 377 nm (45,3)

$C_{17}H_{18}Cl_2N_6O \times 1 \frac{1}{2} H_2O$ (420,28 = 393,25 + 27,03)

11,10 mg Substanz 0,5525 ml 0,1 N $AgNO_3$ (F = 0,9624)

Ber. Cl 16,87 %

Gef. Cl 16,98 % (Lit. ⁹⁾ 17,12 %)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 320 (sehr schwach, $M^+ - 2HCl$),
 303 (24, $M^+ - 2HCl$, - NH_3),
 286 (100, $M^+ - 2HCl$, - $2NH_3$)

DC-, IR- und MS-Daten sind identisch mit den Literaturwerten 9, 34).

3.4.5. 4-Amidinophenylhydrazin-dihydrochlorid

4-Cyanphenylhydrazin-hydrochlorid 29,37)

18,9 g ($1,6 \times 10^{-1}$ mol) 4-Aminobenzol-1-carbonitril 36) werden in einer Mischung aus 68 ml konz. Salzsäure und 106 ml Wasser unter Erwärmen suspendiert. In die auf 0 °C abgekühlte Suspension tropft man unter Rühren innerhalb 20 min eine eisgekühlte Lösung von 11,3 g Natriumnitrit ($1,6 \times 10^{-1}$ mol) in 34 ml Wasser, ohne daß die Temperatur 0 °C wesentlich übersteigt, und rührt 1/2 Stunde nach. Von Unge- löstem wird abfiltriert, zur klaren Lösung 4,5 g Harnstoff gegeben und nochmals 10 min gerührt. Bei 0 °C läßt man 163 ml konz. Salzsäure, danach eine Lösung von 96,5 g ($4,3 \times 10^{-1}$ mol) Zinn-(II)-chlorid-dihydrat in 163 ml konz. Salzsäure zufließen, wobei ein weißer, voluminöser Nieder- schlag entsteht. Nach 5-minütigem Rühren wird abgesaugt, zweimal in je 195 ml halbkonzentrierter Salzsäure aufge- schlemmt und erneut abgesaugt. Der gut trockengesaugte Nie- derschlag wird in einer handwarmen Lösung von 204 g Natrium- hydroxid in 408 ml Wasser suspendiert und 1/2 Stunde gerührt. Der verbleibende Niederschlag wird abgesaugt, mit viel Was- ser neutralgewaschen und in 290 ml Ether gelöst. Man trock- net über Natriumsulfat, filtriert und bringt die Lösung am Rotationsverdampfer zur Trockene. Der Rückstand wird in 230 ml siedender 2N-Salzsäure gelöst, filtriert, auf Raum-

temperatur abgekühlt und zum Auskristallisieren über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Man saugt das Kristallisat ab und wäscht mit 2N-Salzsäure nach.

Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH erhält man 8,2 g (30,2 % d.Th.) bräunlich-gelbe Kristallnadeln, die ab 242 °C unter Zersetzung schmelzen (Lit. ²⁹⁾ 240 - 241 °C (Z)).

DC: (FM 6) hRf ~ 57 Fluoreszenzlöschung (254 nm)

IR(KBr): 3195 cm^{-1} , 3060 - 2880 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande), 2818, 2660 cm^{-1} (verbreitert), 2225 cm^{-1} (C $\equiv$ N), 1603, 1580, 1505, 1485, 1410 cm^{-1}

$C_7H_8ClN_3$ (169,61)

17,23 mg Substanz 1,0575 ml 0,1 N $AgNO_3$ (F = 0,9452)

Ber. Cl 20,90 % N 24,77 %

Gef. Cl 20,57 % N 24,70 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 133 (100, $M^+ - HCl$),
116 (14, $M^+ - HCl, - NH_3$)

Aceton-4-cyanphenylhydrazon 28a, 29)

6,4 g ($3,77 \times 10^{-2}$ mol) 4-Cyanphenylhydrazin-hydrochlorid 29, 37) werden in einer Mischung aus 14 ml Methanol, 14 ml Aceton und 9,2 ml gesättigter, wässriger Natriumacetat-Lösung 10 min unter Rühren am Rückfluß zum Sieden erhitzt und anschließend mit 28 ml Wasser versetzt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Niederschlag abgesaugt und zweimal mit je 10 ml einer Methanol-Aceton-

Wasser-Mischung im Verhältnis 3 : 3 : 2 gewaschen.

Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 4,7 g (71,9 % d.Th.) beiges Pulver, das bei 143 - 145 °C schmilzt. Umkristallisiert aus Methanol/Wasser erhält man fast farblose, grobe Kristallblättchen mit einem Schmelzpunkt von 145 - 147 °C (Lit. ²⁹⁾ 143 - 146 °C). Für die Folgereaktion ist das Rohprodukt rein genug.

DC: (FM 6) hRf ~ 62 Fluoreszenzlöschung (254 nm)

IR(KBr): 3290 cm^{-1} (verbreitert), 2210 cm^{-1} ($C \equiv N$),
1595 cm^{-1} , 1512, 1410 cm^{-1}

$C_{10}H_{11}N_3$	(173,21)	Ber.	N	24,26 %
		Gef.	N	24,20 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 173 (100, M^+),
117 (23, $M^+ - CH_3$, - CH_3CN)

4-Amidinophenylhydrazin-dihydrochlorid 28a, 29)

8,3 g ($4,79 \times 10^{-2}$ mol) Aceton-4-cyanphenylhydrazon 28a, 29) werden im Ultraschallbad in 90 ml Ethanol suspendiert und unter Kühlung im Eis-Kochsalz-Kältebad und Feuchtigkeitsausschluß mit trockenem Chlorwasserstoffgas gesättigt. Man bewahrt den Ansatz dicht verschlossen unter gelegentlichem Umschütteln 4 Tage im Kühlschrank auf, wobei eine hellbraune, leicht trübe Lösung entsteht. Bei 40 °C Wasserbadtemperatur wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen und das erhaltene, feste, gelbe Produkt sofort unter Kühlung in 100 ml mit trockenem Ammoniakgas gesättigtes Ethanol eingetragen. Anschließend wird 3 Stunden bei 60 °C unter Feuchtigkeitsausschluß gerührt, wobei ein schwacher

Ammoniakgas-Strom durch die Lösung geleitet wird. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird von entstandenem Ammoniumchlorid abfiltriert, und die Lösung am Rotationsverdampfer (Wasserbad ca. 40 °C) zur Trockene gebracht. Der Rückstand wird mit 500 ml 2N-Salzsäure 3 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt, und die Lösung anschließend am Rotationsverdampfer auf ca. 100 ml eingeengt. Das entstandene Kristallisat wird abgesaugt und mit ca. 500 ml Isopropanol gut nachgewaschen.

Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH erhält man 7,0 g (65,5 % d.Th.) hellbeige, verfilzte Kristallnadeln, die ab 260 °C unter Zersetzung schmelzen (Lit. ²⁹⁾ 268 - 270 °C (Z)).

DC: (FM 2) hRF ~ 81 Fluoreszenzlöschung (254 nm)

IR(KBr): 3340 - 3300 cm^{-1} (verbreitert, NH),
 3180 - 3040 cm^{-1} (verbreiterte Bande), 2630 cm^{-1} ,
 1677 cm^{-1} (C = N), 1604 cm^{-1} (NH), 1578, 1523,
 1480 cm^{-1}

$C_7H_{12}Cl_2N_4$ (223,10)

12,47 mg Substanz 1,1800 ml 0,1 N $AgNO_3$ (F = 0,9452)

Ber. Cl 31,78 % N 25,11 %

Gef. Cl 31,71 % N 25,00 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 150 (100, $M^+ - 2HCl$)

4-(N-Hydroxyamidino) phenylhydrazin (13)

1,70 g (1×10^{-2} mol) 4-Cyanphenylhydrazin-hydrochlorid 29, 37), 3,45 g (5×10^{-2} mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 5,30 g (5×10^{-2} mol) Natriumcarbonat sicc. werden in 200 ml absolutem Ethanol suspendiert und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 24 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur saugt man von den anorganischen Salzen ab, wäscht mit Ethanol nach und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer ein. Das entstandene Kristallisat wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 0,75 g (45,0 % d.Th.) grobe, beige Kristallschuppen, die ab $140^\circ C$ NH_3 abspalten und bei $170 - 172^\circ C$ unter Gasentwicklung schmelzen.

DC: (FM 3) hRf ~ 84 a) Fluoreszenzlöschung
b) verd. $CuSO_4$ -Lösung: grün

IR(KBr): $3450, 3385\text{ cm}^{-1}$ (NH_2), $3310, 3150\text{ cm}^{-1}$ (strukturierte, breite Bande, NH), 1650 cm^{-1} (C = N), $1513, 1455\text{ cm}^{-1}$

$C_7H_{10}N_4O$ (166,18)	Ber.	N	33,72 %
	Gef.	N	33,56 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 166 (100, M^+), 149 (34, $M^+ - NH_3$), 133 (15, $M^+ - NH_2OH$)

Versuch zur Darstellung von 4-Amidinophenylhydrazin-
hydrochlorid

332,4 mg (2×10^{-3} mol) 4-(N-Hydroxyamidino) phenylhydrazin (13) und 107,0 mg (2×10^{-3} mol) Ammoniumchlorid werden in 100 ml Methanol gelöst, und 3 kleine Löffel Raney-Nickel, das zuvor durch Waschen mit Methanol vom Wasser befreit wird, werden zugegeben. Man hydriert in der PARR-Apparatur bei 3 bar ca. 25 Stunden bis zur quantitativen Umsetzung. Der Katalysator wird über Celite abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen, und das Filtrat am Rotationsverdampfer auf ca. 50 ml eingeengt. Man zentrifugiert 15 min bei 4000 U/min, dekantiert den klaren Überstand, engt auf wenige Milliliter ein und fällt das Produkt mit Ether aus. Die Suspension wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, der beigefarbene Niederschlag abgesaugt und mit Ether nachgewaschen. Man erhält nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH 110 mg (29,5 % d.Th.) dem DC nach reines, beiges Pulver. Laut DC-Vergleich und Massenspektrum handelt es sich um 4-Aminobenzol-1-carboxamidin-hydrochlorid.

DC: (FM 2) hRf ~ 78 Vergleich: hRf ~ 78
Fluoreszenzlöschung (254 nm)

IR(KBr): 3430, 3320, 3190, 3120 cm^{-1} (stark verbreiterte, strukturierte Bande, NH), 1655 cm^{-1} (C = N), 1615, 1602 cm^{-1} (Doppelbande), 1557, 1480, 1400 cm^{-1}

$C_7H_{10}ClN_3$ (171,62)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 135 (100, $M^+ - HCl$),
118 (33, $M^+ - HCl, - NH_3$)

3.5. Diamidoxim-, Diamidin- und Diimidazolinderivate des Indols

Indol-2,6-dicarboxamidoxim (14a)

1,67 g (1×10^{-2} mol) Indol-2,6-dicarbonitril ¹⁹⁾, 6,90 g (1×10^{-1} mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 10,60 g (1×10^{-1} mol) Natriumcarbonat sicc. werden in einer Mischung aus 150 ml Methanol und 50 ml Wasser suspendiert und unter Rühren 8 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur saugt man von den anorganischen Salzen ab, wäscht mit Methanol nach und engt das Filtrat am Rotationsverdampfer ein, bis sich ein cremefarbener, kristalliner Niederschlag bildet. Man versetzt mit 200 ml Wasser, rührt 10 min, saugt ab und wäscht mit Wasser neutral.

Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 2,10 g (90,1 % d.Th.) fast farblose Kristallnadeln, die ab 183 °C NH_3 abspalten und sich bei 190 °C unter Gasentwicklung zersetzen.

DC: (FM 1) hRf ~ 44 a) Fluoreszenzlöschung (254 nm)
b) verd. $CuSO_4$ -Lösung: grün

IR(KBr): 3400, 3340, 3280, 3170 cm^{-1} (stark verbreiterte, strukturierte Bande, NH), 1635 cm^{-1} (C = N), 1612, 1597, 1546, 1458, 1410 cm^{-1}

UV (Methanol): λ max. ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1} l$) 307 nm (23,5)

$C_{10}H_{11}N_5O_2$	(233,22)	Ber.	N	30,03 %
		Gef.	N	29,65 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 233 (100, M^+), 216 (27, $M^+ - NH_3$)

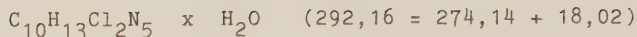
Indol-2,6-dicarboxamidin-dihydrochlorid (14b) 19)

1,00 g ($4,3 \times 10^{-3}$ mol) Indol-2,6-dicarboxamidoxim (14a) wird im Ultraschallbad in 250 ml Methanol gelöst, und 2 kleine Löffel Raney-Nickel, das zuvor durch Waschen mit Methanol vom Wasser befreit wird, werden zugegeben. Man hydriert in der PARR-Apparatur bei 3,5 bar ca. 72 Stunden, wobei zweimal jeweils nach 24 Stunden Reaktionsdauer 2 kleine Löffel Raney-Nickel (mit Methanol gewaschen) zugesetzt werden. Nach quantitativer Umsetzung saugt man den Katalysator über Celite ab, wäscht mit Methanol nach und leitet unter Eiskühlung in die gelbe, grünfluoreszierende Lösung 3 min lang trockenes Chlorwasserstoffgas ein, wobei die Lösung farblos wird und blau fluoresziert. Man engt die Lösung am Rotationsverdampfer (Wasserbad ca. 35 °C) auf ein Volumen von etwa 50 ml ein und fällt das Produkt mit etwa 0,25 l trockenem Ether aus. Nach halbstündigem Rühren saugt man den farblosen Niederschlag ab und wäscht mit Ether nach. Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH erhält man 0,51 g (43,4 % d.Th.) farbloses Pulver, das ab 260 °C HCl, ab 275 °C NH_3 abspaltet und bis 300 °C nicht schmilzt. Für die Analyse wird unter großen Verlusten aus Methanol umkristallisiert; man erhält farblose Kristallnadelchen.

DC: (FM 1) hRf ~ 24 blaue Fluoreszenz
(FM 2) hRf ~ 45

IR(KBr): 3260, 3200, 3120 cm^{-1} (stark verbreiterte, strukturierte Bande, NH), 1670 cm^{-1} (C = N), 1620, 1583, 1518, 1440 cm^{-1}

UV (Wasser): λ max. ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1} cm^{-1}$ l) 304 nm(18,3)
241 nm (29,2)



Karl Fischer Titration: 1,14 mol H_2O

10,08 mg Substanz 0,7375 ml 0,1 N AgNO_3 (F = 0,9452)

Ber. C 41,11 % H 5,18 % Cl 24,27 % N 23,97 %

Gef. C 41,57 % H 5,02 % Cl 24,52 % N 23,90 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 201 (85, $\text{M}^+ - 2\text{HCl}$),
 184 (96, $\text{M}^+ - 2\text{HCl}, - \text{NH}_3$),
 167 (100, $\text{M}^+ - 2\text{HCl}, - 2\text{NH}_3$)

$^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): s. 2.8., Abb. 5, Tab. 4

3-Nitroindol-2,6-dicarboxamidoxim (15a)

2,12 g (1×10^{-2} mol) 3-Nitroindol-2,6-dicarbonitril ²⁵⁾,
 6,90 g (1×10^{-1} mol) Hydroxylamin-hydrochlorid und 10,60 g
 (1×10^{-1} mol) Natriumcarbonat sicc. werden in einer Mi-
 schung aus 150 ml Methanol und 50 ml Wasser suspendiert und
 unter Rühren 6 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt, wo-
 bei die Farbe der Lösung von hellgelb nach tieforange wech-
 selt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur saugt man von
 den anorganischen Salzen ab, wäscht mit Methanol nach und
 engt das Filtrat am Rotationsverdampfer auf 50 - 60 ml ein.
 Die klare, dunkelrote Lösung wird mit 400 ml Wasser ver-
 dünnt und mit ca. 5 ml Eisessig tropfenweise ein pH von 6
 eingestellt. Man rührt 15 min, saugt den gebildeten, orange-
 gelben, voluminösen Niederschlag ab und wäscht mit viel
 Wasser nach.

Aus 300 ml eines Methanol/Wasser-Gemisches (1 : 1) umkri-
 stallisiert erhält man nach dem Trocknen über P_2O_5 2,15 g

(77,3 % d.Th.) orangegelbe, verfilzte Kristallnadeln, die ab 160 °C NH_3 abspalten und bei 200 - 205 °C unter Gasentwicklung schmelzen.

DC: (FM 2) hRf ~ 83 a) Fluoreszenzlösung (254 nm)
(FM 3) hRf ~ 42 b) verd. CuSO_4 -Lösung: grün

IR(KBr): 3460, 3350 cm^{-1} (breite, strukturierte Bande, NH), 1645, 1630 cm^{-1} (C = N), 1590, 1567 cm^{-1} , 1530 cm^{-1} (NO_2), 1457, 1435 cm^{-1} , 1356 cm^{-1} (NO_2)

UV (Wasser): λ max. ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ l}$) 395 nm (8,4)
290 nm (17,2)

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_4 \times 3/4 \text{ H}_2\text{O}$ (291,73 = 278,22 + 13,51)

Ber. C 41,17 % H 3,97 % N 28,81 %

Gef. C 41,44 % H 3,77 % N 28,49 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 278 (48, M^+), 220 (100)

3-Aminoindol-2,6-dicarboxamidin-dihydrochlorid (15b)

1,67 g (6×10^{-3} mol) 3-Nitroindol-2,6-dicarboxamidoxim (15a) und 0,64 g ($1,2 \times 10^{-2}$ mol) Ammoniumchlorid werden im Ultraschallbad in 300 ml Methanol gelöst, und 5 kleine Löffel Raney-Nickel, das zuvor durch Waschen mit Methanol vom Wasser befreit wird, werden zugegeben. Man hydriert in der PARR-Apparatur bei 3 bar ca. 22 Stunden, wobei nach halber Reaktionszeit 2 kleine Löffel Raney-Nickel (mit Methanol gewaschen) zugesetzt werden. Nach quantitativer Umsetzung saugt man den Katalysator über Celite ab und wäscht mit Methanol nach, wobei sich die Lösung dunkelgrün verfärbt.

Die filtrierte Lösung wird am Rotationsverdampfer (Wasserbad ca. 35 °C) auf 130 ml eingeeengt, erneut filtriert und mit 50 ml Ether versetzt. Die entstandene Suspension wird 5 min gerührt, der Niederschlag abgesaugt und mit Ether gewaschen.

Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH erhält man 0,72 g (41,5 % d.Th.) gelbgrünes Pulver, das ab 105 °C NH_3 abspaltet und sich bis 300 °C nicht verändert. Die 2 %ige Lösung der Substanz in Wasser (20 °C) färbt sich beim Aufbewahren dunkel.

DC: (FM 2) $hR_f \sim 27$ gelbgrüne Fluoreszenz

IR(KBr): 3450 - 2600 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande, NH),
1663 cm^{-1} (C = N), 1618 cm^{-1} (NH), 1565 (verbreitert), 1520, 1480, 1446, 1418 cm^{-1}

UV (Wasser): λ_{max} . ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1} cm^{-1}$) 373 nm (4,9),
314 nm (13,3),
260 nm (20,4)

$C_{10}H_{14}Cl_2N_6 \times H_2O$ (307,17 = 289,15 + 18,02)

11,22 mg Substanz 0,7250 ml 0,1 N $AgNO_3$ (F = 1,008)

Ber. C 39,10 % H 5,25 % Cl 23,08 % N 27,36 %

Gef. C 39,82 % H 5,04 % Cl 23,09 % N 27,30 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 216 (7, $M^+ - 2HCl$),
199 (36, $M^+ - 2HCl, - NH_3$),
182 (100, $M^+ - 2HCl, - 2NH_3$)

1H - NMR ($[D_6]$ DMSO): s. 2.8., Abb. 4, Tab. 3

3-Amino-2,6-bis-(2-imidazolin-2-yl)indol-dihydrochlorid (16)

6,37 g (3×10^{-2} mol) 3-Nitroindol-2,6-dicarbonitril ²⁵⁾ werden in einer Mischung aus 235 ml Dimethylformamid und 117 ml Piperidin gelöst. In die filtrierte Lösung leitet man 1 Stunde Schwefelwasserstoffgas ein und bewahrt den Ansatz dicht verschlossen 48 Stunden bei Raumtemperatur auf. Nach quantitativer Umsetzung rührt man den Ansatz in 600 ml Wasser ein, läßt 1/2 Stunde rühren, saugt den entstandenen, orangen Niederschlag ab und digeriert in 200 ml Wasser. Nach dem Absaugen und Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 4,70 g (62,6 % d.Th.) 3-Aminoindol-2,6-dithiocarboxamid (MG: 250,33).

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 250 (4, M^+), 216 (42, $M^+ - H_2S$),
 182 (100, $M^+ - 2H_2S$)

4,7 g ($1,88 \times 10^{-2}$ mol) 3-Aminoindol-2,6-dithiocarboxamid werden in 20 ml 98 %igem Ethylendiamin unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 2 1/2 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der entstandene, gelborange Niederschlag abgesaugt, zweimal in je 100 ml Wasser digeriert, abgesaugt und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Das Ethylendiamin-Filtrat wird in 100 ml Wasser eingerührt, der entstandene, gelborange Niederschlag abgesaugt, zweimal in je 100 ml Wasser digeriert, abgesaugt und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Man erhält 0,9 g direkt auskristallisiertes und 3,4 g mit Wasser ausgefälltes, gelboranges Pulver (zusammen 53,4 % d.Th., berechnet auf die Ausgangsverbindung). Die beiden Fraktionen sind nach DC-Verhalten identisch und können ohne weitere Reinigung zum Hydrochlorid umgesetzt werden.

1,0 g ($3,73 \times 10^{-3}$ mol) 3-Amino-2,6-bis-(2-imidazolin-2-yl)indol wird unter Erwärmen in 100 ml 2N-Salzsäure gelöst. Die filtrierte Lösung wird nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur unter Rühren mit 200 ml Isopropanol versetzt. Nach fünfstündigem Rühren wird das entstandene Kristallisat abgesaugt, mit Isopropanol nachgewaschen und im Vakuum über P_2O_5 und KOH getrocknet. Man erhält 0,85 g (66,9 % d.Th.) kleine, gelborange Kristallnadeln, die ab 235 °C eine basisch reagierende Substanz abspalten, sich ab 280 °C unter Schwarzfärbung zersetzen und bis 350 °C nicht schmelzen.

DC: (FM 2) hRf ~ 12 gelbgrüne Fluoreszenz

IR(KBr): 3380, 3320 cm^{-1} (NH), 3210 - 3080 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande, NH), 2970 cm^{-1} , 1640 cm^{-1} (C = N), 1585, 1575 cm^{-1} (verbreiterte Doppelbande)

UV (Wasser): λ_{max} . ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 383 nm (6,3),
320 nm (17,9),
264 nm (24,7)

$C_{14}H_{18}Cl_2N_6 \times 1/2 H_2O$ (350,24 = 341,23 + 9,01)

10,90 mg Substanz 0,6525 ml 0,1 N $AgNO_3$ (F = 0,9624)

Ber. C 48,01 % H 5,47 % Cl 20,25 % N 24,00 %

Gef. C 47,73 % H 5,46 % Cl 20,43 % N 23,80 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 268 (100, $M^+ - 2HCl$),
239 (12, $M^+ - 2HCl, - CH_2NH$),
225 (11, $M^+ - 2HCl, - CH_2CH_2NH$)

3.6. Amino-s-triazinderivate des 2-Phenylindols

3.6.1. 2-(4-Aminophenyl)indol-6-carbonitril (20a)

4'-Amino-4-cyan-2-nitrostilben (17) ⁴⁴⁾

6,0 g ($1,95 \times 10^{-2}$ mol) 4'-Acetamino-4-cyan-2-nitrostilben ^{43, 44)} (aus Eisessig kristallisiert) werden in einer Mischung aus 80 ml Methanol und 80 ml konz. Salzsäure suspendiert und unter kräftigem Rühren 5 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Gegebenenfalls kann während der Reaktionszeit, falls der Ansatz zu viskos wird, mit etwas Methanol verdünnt werden. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der gelbe Niederschlag abgesaugt, mit Ether nachgewaschen und in 80 ml 2N-Natronlauge sorgfältig digeriert. Man saugt ab, wäscht mit viel Wasser neutral und trocknet bei 100 °C im Trockenschrank.

Man erhält 4,8 g (92,7 % d.Th.) rotbraunes Pulver, das bei 200 - 202 °C schmilzt (Lit. ⁴⁴⁾ 202 °C). Eine aus Ethanol umkristallisierte Probe zeigt keinen höheren Schmelzpunkt.

DC: (FM 7) hRf ~ 75 Fluoreszenzlösung (254 nm)

IR(KBr): 3460, 3365 cm^{-1} (NH_2), 3230, 3070 cm^{-1} , 2225 cm^{-1} ($\text{C} \equiv \text{N}$), 1718 cm^{-1} (verbreitert), 1630, 1585, 1560, 1530, 1510, 1435 cm^{-1}

$\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ (265,26)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 265 (100, M^+)

4-Cyan-4'-formylamino-2-nitrostilben (18)

4,0 g ($1,5 \times 10^{-2}$ mol) 4'-Amino-4-cyan-2-nitrostilben (17), gelöst in 30 ml 98 - 100 %iger Ameisensäure, werden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 5 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei nach ca. 15 min aus der klaren, dunkelbraunen Lösung ein Niederschlag ausfällt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird abgesaugt und mit ca. 10 ml eiskalter Ameisensäure nachgewaschen. Man wäscht mit viel Wasser neutral, trocknet im Trockenschrank bei 100 °C und erhält 3,8 g (85,9 % d.Th.) orangegelbes Pulver.

Für die Analyse aus Ameisensäure umkristallisiert, erhält man orangegelbe Kristallblättchen mit einem Schmelzpunkt von 288 - 300 °C.

DC: (FM 6) hRf ~ 31 Fluoreszenzlöschung (254 nm)

IR(KBr): 3580 - 3280 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande),
3090, 3060 cm^{-1} (verbreitert), 2220 cm^{-1} ($\text{C} \equiv \text{N}$),
1682 cm^{-1} ($\text{C} = \text{O}$), 1593, 1518 cm^{-1} (NO_2), 1490,
1348 cm^{-1} (NO_2)

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$	(293,27)	Ber.	N	14,33 %
		Gef.	N	14,35 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 293 (98, M^+), 265 (17, $\text{M}^+ - \text{CO}$),
149 (100)

2-(4-Formylaminophenyl)indol-6-carbonitril (19)

6,0 g ($2,05 \times 10^{-2}$ mol) 4-Cyan-4'-formylamino-2-nitrostilben (18) werden in 30 ml Phosphorigsäuretriethylester 3,5 Stunden unter Stickstoff am Rückfluß zum Sieden erhitzt, wobei sich die orangegelbe Suspension nach hellgelb verfärbt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur saugt man den Niederschlag ab, wäscht mit kaltem Ethanol nach und trocknet bei 100 °C im Trockenschrank. Man erhält 2,1 - 2,7 g (39,3 - 50,5 % d.Th.) hellgelbes Pulver, das bei 316 - 318 °C unter Gasentwicklung schmilzt. Die Substanz läßt sich nur aus Ameisensäure unter großen Verlusten kristallisieren; es resultieren bräunliche Kristallnadeln, die nach DC und Schmelzpunkt mit dem Rohprodukt identisch sind.

DC: (FM 7) hRf ~ 49 blaue Fluoreszenz

IR(KBr): 3290 cm^{-1} (breite, strukturierte Bande, NH),
2880, 2215 cm^{-1} ($\text{C} \equiv \text{N}$), 1668 cm^{-1} ($\text{C} = \text{O}$),
1593, 1545, 1523, 1487, 1456, 1421, 1398 cm^{-1}

$\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$	(261,27)	Ber.	N	16,08 %
		Gef.	N	15,61 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 261 (100, M^+), 233 (17, $\text{M}^+ - \text{CO}$)

2-(4-Aminophenyl)indol-6-carbonitril (20a) ⁴³⁾

4,5 g ($1,72 \times 10^{-2}$ mol) 2-(4-Formylaminophenyl)indol-6-carbonitril (19) werden in einer Mischung aus 57 ml Methanol und 3 ml konz. Salzsäure suspendiert und unter Rühren 10 min am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der pH der Suspension mit 2N-Natrium-

carbonatlösung auf 8 eingestellt, mit Wasser verdünnt und der beige Niederschlag abgesaugt. Man wäscht mit Wasser neutral, trocknet im Vakuum über P_2O_5 und erhält 3,8 g (94,6 % d.Th.) bei 262 - 264 °C schmelzendes, beiges Pulver. Aus viel Ethanol umkristallisiert, erhält man gelbliche Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 264 - 266,5 °C (Lit. ⁴³) 246 - 247 °C).

DC: (FM 6) hRf ~ 30 blaue Fluoreszenz

IR(KBr): 3400 cm^{-1} (NH_2), 3320 cm^{-1} (Indol-NH), 3150 cm^{-1} (verbreitert), 2200 cm^{-1} ($C \equiv N$), 1603 cm^{-1} (verbreitert), 1480, 1455, 1440 cm^{-1}

UV (Methanol): λ_{max} . ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1} cm^{-1}$) 347 nm (41,8)
263 nm (16,6)

$C_{15}H_{11}N_3$	(233,26)	Ber. N	18,01 %
		Gef. N	17,94 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 233 (100, M^+)

3.6.2. Kondensationen mit s-Triazinderivaten

2-(4-Aminophenyl)indol-6-carboxamidin-hydrochlorid (20b) ⁴³

2,00 g ($8,57 \times 10^{-3}$ mol) 2-(4-Aminophenyl)indol-6-carbonitril (20a) werden im Ultraschallbad in 150 ml Glycolmonomethylether gelöst. In die filtrierte Lösung wird bei Raumtemperatur 15 min trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet, wobei sich die Lösung auf 50 - 60 °C erwärmt. Der Ansatz wird im Eisbad abgekühlt, und weitere 20 min trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Die entstandene Suspension

wird 8 Tage in einem dicht verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur gerührt, der gelbgrüne, kristalline Niederschlag abgesaugt und mit trockenem Ether sorgfältig nachgewaschen. Man trocknet einige Stunden über P_2O_5 und KOH im Vakuum, digeriert dann in 12 ml 2N-Natronlauge, saugt den hellgelben Niederschlag ab und wäscht mit viel Wasser neutral. Das nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH erhaltene Produkt ($2,20\text{ g}$ ($7,11 \times 10^{-3}$ mol) 2-(4-Aminophenyl)indol-6-[carb-(2-methoxyethoxy)imid]) wird in 200 ml absolutem Methanol, das 6 ml mit trockenem Ammoniakgas gesättigtes Methanol enthält, gelöst. Nach Zugabe von $0,38\text{ g}$ ($7,11 \times 10^{-3}$ mol) Ammoniumchlorid wird der Ansatz unter Feuchtheitsausschluß 16 Stunden im Luftbad bei 60°C gerührt. Man filtriert heiß, versetzt die grüngelb fluoreszierende Lösung mit 400 ml trockenem Ether und rührt 1 Stunde nach. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit trockenem Ether nachgewaschen und im Vakuum über P_2O_5 und KOH getrocknet.

Man erhält $1,40\text{ g}$ ($56,9\%$ d.Th.) blaßgrünes Pulver, das ab 190°C NH_3 abspaltet, sich bei $315 - 335^\circ\text{C}$ schwarz färbt und bei $335 - 338^\circ\text{C}$ schmilzt.

DC: (FM 4) hRf ~ 12 gelbgrüne Fluoreszenz

IR(KBr): 3420 cm^{-1} , $3340 - 3080\text{ cm}^{-1}$ (stark verbreiterte Bande, NH), 1655 cm^{-1} (C = N), 1603 cm^{-1} (NH), 1535 , 1520 cm^{-1} (verbreiterte Bande), 1493 , 1456 , 1440 cm^{-1}

UV (Wasser): $\lambda_{\text{max.}}$ ($\epsilon \times 10^{-3}\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ l) 350 nm (29,4)

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_4$ (286,75)

$11,00\text{ mg}$ Substanz $0,3950\text{ ml}$ $0,1\text{ N AgNO}_3$ ($F = 0,9624$)

Ber.	C	62,82 %	H	5,27 %	Cl	12,36 %	N	19,54 %
Gef.	C	62,41 %	H	5,11 %	Cl	12,25 %	N	19,15 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 250 (27, $M^+ - HCl$),
233 (100, $M^+ - HCl, - NH_3$)

2-(4-Aminophenyl)-6-(2-imidazolin-2-yl)indol-aceturat (20c) ⁴³⁾

4,66 g (2×10^{-2} mol) 2-(4-Aminophenyl)indol-6-carbonitril (20a) werden in einer Mischung aus 80 ml Dimethylformamid und 30 ml Piperidin gelöst. In die filtrierte Lösung wird 30 min Schwefelwasserstoffgas eingeleitet, und der Ansatz dicht verschlossen 48 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt. Nach quantitativer Umsetzung rührt man den Ansatz in 0,5 l Wasser ein, rührt 2 Stunden, saugt den entstandenen, gelben Niederschlag ab, digeriert 30 min in 300 ml Wasser und saugt erneut ab. Man erhält nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 5,10 g (95,5 % d.Th.) gelbes Pulver.

5,1 g ($1,9 \times 10^{-2}$ mol) "Thioamid" werden in 30 ml 98 %igem Ethylendiamin 1 1/2 Stunden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß am Rückfluß zum Sieden erhitzt, und die braune Lösung anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Man engt am Rotationsverdampfer auf ca. 15 ml ein, läßt über Nacht auskristallisieren und saugt ab. Das Kristallisat wird in Wasser digeriert, abgesaugt und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Man erhält 2,9 g (52,5 % d.Th., berechnet auf die Ausgangsverbindung) hellgelbe Kristalle.

Das Produkt ($1,05 \times 10^{-2}$ mol) wird in 60 ml heißem Methanol suspendiert, und 1,3 g ($1,11 \times 10^{-2}$ mol) Acetursäure werden zugesetzt. Der Ansatz wird unter Rühren, Feuchtigkeitsausschluß und Rückfluß 1 1/2 Stunden am schwachen Sieden gehalten, der Niederschlag heiß abgesaugt und mit Methanol

nachgewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 3,8 g (92,0 % d.Th.) hellgelbes Pulver, das ab 270 °C eine basisch reagierende Substanz abspaltet und bei 290 - 294 °C unter Gasentwicklung schmilzt.

DC: (FM 4) hRf ~ 45 gelbgrüne Fluoreszenz

IR(KBr): 3395 cm^{-1} , 3330, 3305 cm^{-1} (verbreitet),
3210 cm^{-1} (verbreitet), 3100, 3040 cm^{-1} ,
2900 cm^{-1} (stark verbreitet), 2690 cm^{-1} ,
1646, 1600, 1578 cm^{-1} (stark verbreiterte,
strukturierte Bande), 1482, 1460, 1435, 1410 cm^{-1}

UV (Wasser): λ max. ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1} cm^{-1}$ l) 359 nm (26,7)

$C_{21}H_{23}N_5O_3 \times 1/2 H_2O$ (402,44 = 393,43 + 9,01)

Ber. C 62,67 % H 6,01 % N 17,40 %

Gef. C 62,83 % H 5,98 % N 17,40 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 276 (100, $M^+ - Ac$),
247 (45, $M^+ - Ac, - CH_2NH$)

Ac = Acetursäure (MG: 117,1)

2-Amino-4,6-dichlor-1,3,5-triazin (24) 54, 55)

Einer auf 0 °C abgekühlten Mischung aus 4 ml konz. Ammoniaklösung und 46 ml Wasser werden unter Eiskühlung 5,6 g ($3,04 \times 10^{-2}$ mol) 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin in kleinen Portionen zugesetzt. Man rührt die Suspension 4 Stunden im Eisbad, setzt eine auf 0 °C abgekühlte Mischung aus 2 ml konz. Ammoniaklösung und 20 ml Wasser zu und rührt nochmals 2

Stunden bei 0 °C. Nach quantitativer Umsetzung wird der Niederschlag abgesaugt, mit Eiswasser nachgewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Man erhält 2,9 g (58,0 % d.Th.) farbloses Pulver mit einem Schmelzpunkt von 236 - 237 °C (Lit. ⁵⁵) 237 °C).

DC: (FM 6) hRf ~ 50 Fluoreszenzlösung (254 nm)

IR(KBr): 3380, 3295 cm^{-1} (NH_2), 3210 cm^{-1} , 1640 cm^{-1}
(verbreitert, C = N), 1588 cm^{-1} , 1532, 1500 cm^{-1}
(stark verbreitert), 1415 cm^{-1}

$C_3H_2Cl_2N_4$ (164,98)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 164/166/168 (100/76/12, M^+),
129/131 (39/11, $M^+ - Cl$)

2,4-Diamino-6-chlor-1,3,5-triazin ⁵⁶⁾

Zu einer Lösung von 4,0 g ($2,17 \times 10^{-2}$ mol) 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin in 10 ml Dioxan wird bei Raumtemperatur eine Mischung aus 15 ml konz. Ammoniaklösung und 15 ml Wasser getropft. Dabei entsteht ein farbloser Niederschlag, und der Ansatz erwärmt sich auf ca. 50 °C. Man rührt 4 Stunden bei 60 - 70 °C, saugt heiß ab und wäscht mit ca. 100 ml heißem Wasser nach.

Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 erhält man 2,6 g (82,4 % d.Th.) farbloses Pulver, das bis 300 °C nicht schmilzt (Lit. ⁵⁶⁾ > 300 °C).

DC: (FM 6) hRf ~ 8 Fluoreszenzlösung (254 nm)

IR(KBr): 3470, 3325, 3165, 3100 cm^{-1} , 1673, 1629 cm^{-1} ,
1577, 1558, 1520 cm^{-1} (stark verbreiterte, strukturierte Bande), 1472 cm^{-1}

$\text{C}_3\text{H}_4\text{ClN}_5$ (145,55)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 145/147 (100/32, M^+),
110 (32, $\text{M}^+ - \text{Cl}$)

2-[4-(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]indol-6-carbonitril (21a)

5,0 g ($2,14 \times 10^{-2}$ mol) 2-(4-Aminophenyl)indol-6-carbonitril (20a) werden in 90 ml Nitrobenzol suspendiert und der Ansatz auf 120 °C erhitzt. Unter Rühren gibt man 3,5 g ($2,4 \times 10^{-2}$ mol) fein gepulvertes 2,4-Diamino-6-chlor-1,3,5-triazin⁵⁶⁾ zu und hält die Temperatur 6 Stunden bei 150 °C. Der gebildete, braungrüne Niederschlag wird heiß abgesaugt, mit Ether nachgewaschen und in ca. 700 - 800 ml 50 %iger Essigsäure suspendiert. Man kocht auf, gibt Aktivkohle zur Suspension und filtriert. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur tropft man zum Filtrat einige Milliliter konz. Ammoniaklösung, wobei sich ein beiger Niederschlag bildet. Man rührt 1/2 Stunde, saugt ab und suspendiert in 100 ml 2N-Ammoniaklösung. Es wird 15 min gerührt, abgesaugt, mit Wasser neutralgewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Der Reinigungsprozeß, der mit dem Essigsäureauszug beginnt, wird ein- bis zweimal wiederholt, bis die Substanz dem DC nach rein ist.

Man erhält 4,8 g (65,4 % d.Th.) beiges Pulver, das bis 300 °C nicht schmilzt.

DC: (FM 4) hRf ~ 72 blaue Fluoreszenz

IR(KBr): 3460, 3390, 3320, 3150 cm^{-1} (stark verbreiterte, strukturierte Bande, NH), 2205 cm^{-1} ($\text{C} \equiv \text{N}$), 1649, 1588 cm^{-1} (verbreitert), 1521, 1470, 1447, 1415 cm^{-1}

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_8$	(342,35)	Ber.	N	32,73 %
		Gef.	N	32,50 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 342 (100, M^+), 258 (13)

2-[4-(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]indol-6-carboxamidin-hydrochlorid (21b)

1,00 g ($2,92 \times 10^{-3}$ mol) 2-[4-(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-indol-6-carbonitril (21a) wird im Ultraschallbad in 50 ml Glycolmonomethylether gelöst. In die filtrierte Lösung wird bei Raumtemperatur 15 min trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet, wobei sich die Lösung auf 50 - 60 °C erwärmt. Der Ansatz wird im Eisbad abgekühlt, und weitere 20 min trockenes Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Die entstandene Suspension wird 9 Tage in einem dicht verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur gerührt, der gelbe Niederschlag abgesaugt und mit trockenem Ether sorgfältig nachgewaschen. Man trocknet einige Stunden über P_2O_5 und KOH im Vakuum, digeriert dann in 10 ml 2N-Natronlauge, saugt den olivgrünen Niederschlag ab und wäscht mit viel Wasser neutral.

Das nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH erhaltene Produkt (1,1 g ($2,63 \times 10^{-3}$ mol) 2-[4-(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-indol-6-[carb-(2-methoxy-ethoxy)-imid]) wird in 100 ml absolutem Methanol, das 5 ml mit

trockenem Ammoniakgas gesättigtes Methanol enthält, gelöst. Nach Zugabe von 0,14 g ($2,63 \times 10^{-3}$ mol) Ammoniumchlorid wird der Ansatz unter Feuchtigkeitsausschluß 16 Stunden im Luftbad bei 60 °C gerührt. Man filtriert heiß, versetzt die bläulich-grün fluoreszierende Lösung mit 450 ml trockenem Ether und rührt noch 1 Stunde nach. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit trockenem Ether nachgewaschen und im Vakuum über P_2O_5 und KOH getrocknet. Man erhält 0,65 g (56,2 % d.Th.) gelbes Pulver, das ab 130 °C NH_3 abspaltet und bei 285 - 290 °C unter Gasentwicklung schmilzt.

DC: (FM 2) hRf ~ 83 bläulich-grüne Fluoreszenz
(FM 4) hRf ~ 8

IR(KBr): 3320 - 3060 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande, NH),
1655 cm^{-1} (C = N), 1608, 1590 cm^{-1} (verbreiterte
Bande), 1540, 1520 cm^{-1} (verbreiterte Bande),
1475, 1445, 1418 cm^{-1}

UV (Wasser): λ max. ($\epsilon \times 10^{-3} M^{-1} cm^{-1} l$) 347 nm (30,9)

$C_{18}H_{18}ClN_9 \times H_2O$ (413,85 = 395,83 + 18,02)

Ber. C 52,24 % H 4,87 % N 30,46 %

Gef. C 52,58 % H 5,02 % N 30,00 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 359 (sehr schwach, $M^+ - HCl$),
342 (100, $M^+ - HCl$, - NH_3), 258 (15)

2-[4-(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-6-(2-imidazolin-2-yl)indol-aceturat (21c)

3,42 g (1×10^{-2} mol) 2-[4-(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]indol-6-carbonitril (21a) werden in einer Mischung aus 78 ml Dimethylformamid und 39 ml Piperidin gelöst. In die filtrierte Lösung leitet man 30 min Schwefelwasserstoffgas ein und läßt den Ansatz dicht verschlossen 48 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Nach quantitativer Umsetzung rührt man den Ansatz in 1 l Wasser ein und saugt den entstandenen Niederschlag nach 4-stündigem Rühren ab. Man digeriert noch zweimal in Wasser und erhält nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 2,80 g (74,5 % d.Th.) gelbes Pulver.

2,80 g ($7,4 \times 10^{-3}$ mol) "Thioamid" werden in 20 ml 98%igem Ethylendiamin gelöst und eine Stunde unter Rühren, Feuchtigkeitsschluß und Rückfluß am schwachen Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur rührt man den Ansatz in 120 ml Wasser ein, saugt nach einstündigem Rühren ab, wäscht mit viel Aceton nach und erhält nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 1,60 g (41,6 % d.Th., berechnet auf die Ausgangsverbindung) gelbgrünes Pulver. Das Produkt ($4,2 \times 10^{-3}$ mol) wird in 20 ml siedendem Methanol suspendiert, 0,53 g ($4,5 \times 10^{-3}$ mol) Acetursäure zugegeben und der Ansatz unter Rühren und Feuchtigkeitsschluß 2 Stunden am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet.

Man erhält 1,60 g (76,7 % d.Th.) gelbgrünes Pulver, das ab 165 °C eine basisch reagierende Substanz abspaltet und bei 208 - 211 °C unter Gasentwicklung schmilzt.

DC: (FM 2) hRf ~ 77 blaue Fluoreszenz
(FM 4) hRf ~ 34

IR(KBr): 3390 - 2700 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande, NH),
 1592, 1525 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande), 1480,
 1448, 1418 cm^{-1}

UV (Wasser): λ max. ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ l}$) 355 nm (27,5)

$\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_{10}\text{O}_3 \times 3\text{H}_2\text{O}$ (556,56 = 502,51 + 54,05)

Ber. C 51,79 % H 5,80 % N 25,17 %

Gef. C 51,88 % H 5,29 % N 25,40 %

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 385 (100, $\text{M}^+ - \text{Ac}$),
 356 (32, $\text{M}^+ - \text{Ac} / - \text{CH}_2\text{NH}$)

Ac = Acetursäure (MG: 117,1)

2-[4-(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-6-(2-imidazolin-2-yl)indol-Base (21c-Base)

100 mg ($2,2 \times 10^{-4}$ mol) 22b werden in 7 ml konz. wässriger Ammoniaklösung in einer Gußstahlbombe 5 Stunden auf 125 °C erhitzt.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die trübe Lösung filtriert und aus dem Filtrat mit Aceton ein farbloses Produkt gefällt. Man saugt ab, wäscht mit Aceton nach und trocknet im Vakuum über P_2O_5 und KOH.

Nach DC-Fließverhalten, MS- und IR-Spektrum handelt es sich bei der erhaltenen Substanz um die Base 2-[4-(4,6-Diamino-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-6-(2-imidazolin-2-yl)-indol.

DC: (FM 2) hRf ~ 77 blaue Fluoreszenz
 (FM 4) hRf ~ 34

IR(KBr): 3320 - 2700 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande, NH),
1595, 1522 cm^{-1} (verbreitert), 1479, 1446,
1417 cm^{-1}

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_9$ (385,41)

MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 385 (100, M^+), 356 (59, $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{NH}$)

2-[4-(4,6-Dichlor-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]indol-6-carboxamidin-hydrochlorid (22a)

0,5 g ($1,7 \times 10^{-3}$ mol) 2-(4-Aminophenyl)indol-6-carboxamidin-hydrochlorid (20b) werden in 100 ml absolutem Methanol gelöst. Anschließend wird die gelbgrün fluoreszierende Lösung im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Nach Zugabe von 0,64 g ($3,5 \times 10^{-3}$ mol) 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin rührt man 4,5 Stunden im Eisbad unter Feuchtigkeitsausschluß, wobei nach ca. 20 min ein Niederschlag entsteht. Man saugt ab und wäscht mit 100 ml eiskaltem Methanol und mit 100 ml trockenem Ether nach.

Nach dem Trocknen im Vakuum über P_2O_5 und KOH erhält man 0,3 g (66,0 % d.Th.) hellgrünes Pulver, das ab 245 °C NH_3 abspaltet und bis 300 °C nicht schmilzt.

In Wasser bei 20 °C ergibt das Produkt nur eine 3×10^{-5} molare Lösung.

DC: (FM 2) hRf ~ 93 · Fluoreszenzlöschung (254 nm)

IR(KBr): 3430 - 2910 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande, NH),
1640 cm^{-1} (C = N), 1598 cm^{-1} (NH), 1535, 1510,
1491 cm^{-1} (verbreiterte, strukturierte Bande),
1450 cm^{-1}

UV (Methanol): λ max. ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) 357 nm (42,1)

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{Cl}_3\text{N}_7 \times 1/2 \text{ H}_2\text{O}$ (443,71 = 434,70 + 9,01)

Ber. C 48,72 % H 3,41 % N 22,10 %

Gef. C 49,02 % H 3,20 % N 21,62 %

2-[4-(4,6-Dichlor-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-6-(2-imidazolin-2-yl)indol-hydrochlorid (22b)

1,0 g ($2,54 \times 10^{-3}$ mol) 2-(4-Aminophenyl)-6-(2-imidazolin-2-yl)indol-aceturat (20c) wird in 300 ml auf 0 °C abgekühltem Aceton suspendiert. Dieser Suspension setzt man unter Rühren 50 ml einer auf 0 °C abgekühlten Lösung von 1,0 g ($5,42 \times 10^{-3}$ mol) 2,4,6-Trichlor-1,3,5-triazin in 100 ml trockenem Ether zu und läßt unter Feuchtigkeitsausschluß ca. 27 Stunden bei 0 °C bis + 8 °C bis zur quantitativen Umsetzung rühren. Die zweiten 50 ml werden nach halber Reaktionszeit zugegeben. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit eiskaltem Methanol und mit trockenem Ether ausreichend gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 und KOH getrocknet. Man erhält 1,1 g (94,0 %) gelbgrünes Pulver, das ab 280 °C HCl abspaltet und bis 350 °C nicht schmilzt.

In Wasser bei 20 °C ergibt das Produkt nur eine 2×10^{-5} molare Lösung.

DC: (FM 2) hRf ~ 85 Fluoreszenzlöschung (254 nm)

IR(KBr): 3425 cm^{-1} , 3200, 3070 cm^{-1} (verbreitert), 2960, 1595 cm^{-1} , 1540 cm^{-1} (verbreitert), 1490 cm^{-1} (verbreitert), 1460, 1432 cm^{-1}

UV (Wasser): $\lambda_{\max}$. ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ l}$) 358 nm (31,1)

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_7$ (460,73)

Ber. C 52,13 % H 3,50 % N 21,28 %

Gef. C 52,22 % H 3,64 % N 21,10 %

FAB-MS: $\frac{m}{e}$ 424/426/428 ($\text{M}^+ + \text{H}$, - HCl) s. 2.7., Abb. 3

^1H - NMR ($[\text{D}_6]$ DMSO) : s. 2.8., Abb. 6, Tab. 5

($[\text{D}_6]$ DMSO + CD_3OD) : s. 2.8., Abb. 7, Tab. 5

2-[4-(4-Amino-6-chlor-1,3,5-triazin-2-ylamino)phenyl]-6-(2-imidazolin-2-yl)indol-hydrochlorid (23)

1,0 g ($2,54 \times 10^{-3}$ mol) 2-(4-Aminophenyl)-6-(2-imidazolin-2-yl)indol-aceturat (20c) wird in 100 ml absolutem Methanol suspendiert. Zur siedenden Suspension gibt man 0,42 g ($2,54 \times 10^{-3}$ mol) 2-Amino-4,6-dichlor-1,3,5-triazin und hält den Ansatz unter Rühren, Feuchtigkeitsschluß und Rückfluß 2 Stunden am Sieden. Nach 1/2 Stunde entsteht eine klare Lösung, nach ca. 1 1/2 Stunden fällt ein gelber Niederschlag aus. Das Kristallisat wird heiß abgesaugt, mit Methanol nachgewaschen und im Vakuum über P_{205} und KOH getrocknet. Man erhält 0,5 g (44,6 % d.Th.) zitronengelbes, hygroskopisches Kristallisat, das ab 240 °C HCl abspaltet und bis 350 °C nicht schmilzt.

DC: (FM 2) hRf ~ 83 blaue Fluoreszenz
(FM 4) hRf ~ 48

IR(KBr): 3400 - 2900 cm^{-1} (stark verbreiterte Bande),
1592 cm^{-1} , 1550 cm^{-1} (verbreitert), 1485,
1465, 1425 cm^{-1}

UV (Methanol): λ max. ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} \text{ l}$) 363 nm (38,7)

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_8 \times 3\text{H}_2\text{O}$ (495,35 = 441,30 + 54,05)

Ber. C 48,49 % H 4,88 % N 22,62 %

Gef. C 48,49 % H 4,45 % N 22,18 %

FD-MS: $\frac{m}{e}$ (rel. Int.) 405/407 (100/58, $\text{M}^+ - \text{HCl} / + \text{H}$)
404/406 (64/53, $\text{M}^+ - \text{HCl}$)

4. Literaturverzeichnis

- 1) Clarke, H.T., Read, R.R.,
Org. Synth., Coll. Vol. I, 2. Auflage, 514,
John Wiley & Sons, Inc., New York 1948
- 2) Schubart, L.H.,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 19, 1487 (1886)
- 3) Glock, G.,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 21, 2650 (1888)
- 4) Pinner, A.,
Die Imidoäther und ihre Derivate,
Verlag Oppenheim, Berlin 1892
- 5) Holzheid, R.,
Dissertation Erlangen 1982
- 6) Wagner, G., Garbe, Ch., Richter, P.,
Pharmazie 28, 724 (1973)
- 7) Richter, P., Wagner, G.,
Pharmazie 33, 39 (1978)
- 8) Pinner, A.,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 23, 2923 (1890)
- 9) Griebmeier, H.,
Dissertation Erlangen 1979
- 10) Pinner, A.,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 23, 2942 (1890)

- 11) Carrington, H.C.,
J. Chem. Soc. 1955, 2527
- 12a) May & Baker Ltd., (Erf. Barber, H.J. und
Self, A.D.H.),
Brit. 551 445, Feb. 23, 1943
ref. C.A. 38, 2344 (1944)
- 12b) May & Baker Ltd., (Erf. Barber, H.J. und
Self, A.D.H.),
U.S. 2 375 611, May 8, 1945
ref. C.A. 39, 3544 (1945)
- 13) Badische Anilin- und Soda-Fabrik AG,
Fr. 1 531 264 (Cl.C 07c), 28 Jun 1968, Ger. Appl.
20 Jul 1966
ref. C.A. 71, 49620g (1969)
- 14) Pinnow, J., Sämann, C.,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 29, 623 (1896)
- 15) Beilsteins Handbuch der organischen Chemie 9, 486,
4. Auflage, J. Springer Verlag Berlin 1926
(Vollrath, Z. Chem. 1866, 489)
- 16) Bailey, D.M., DeGrazia, C.G.,
J. Med. Chem. 16, 151 (1973)
- 17) Stephenson, L., Warburton, W.K., Wilson, M.J.,
J. Chem. Soc. (C) 1969, 861
- 18) Mull, R.P., Mizzoni, R.H., Dapero, M.R., Egbert, M.E.,
J. Med. Pharm. Chem. 5, 651 (1962)

- 29) Hausvorschrift HOECHST AG,
Loewe, H., persönliche Mitteilung
- 30) Brengel, E.,
Unveröffentlichte Versuche
- 31) Claisen, L.,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 40, 3903 (1907)
- 32) Jensch, H.,
Arzneim. Forsch. 5, 634 (1955)
- 33) Conard, V.A., Shriner, R.L.,
J. Am. Chem. Soc. 55, 2867 (1933)
- 34) Dann, O., Char, H., Griebmeier, H.,
Liebigs Ann. Chem. 1982, 1836
- 35) Shriner, R.L., Anderson, J.,
J. Am. Chem. Soc. 61, 2705 (1939)
- 36) Yü-Tsun Shih,
Hua Hsüeh Hsüeh Pao 22, 352 (1956)
ref. C.A. 54, 20927a (1960)
- 37) Weissberger, A., Porter, H.D., Gregory, W.A.,
J. Am. Chem. Soc. 66, 1851 (1944)
- 38) Lehmann, J.,
in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl),
4. Auflage, Bd. 4/1c, 559
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1980
und die dort zitierte Literatur

- 39) Lamb, I.D., White, A.C.,
J. Chem. Soc. 1939, 1253
- 40) Eloy, F., Lenaers, R.,
Chem. Rev. 62, 155 (1962)
- 41) DR. A. WANDER AG,
Neth. Appl. 6 505 224 (C1 C 07d), Oct 25, 1965;
Swiss Appl. Apr 24, 1964
ref. C.A. 64, 19638h (1966)
- 42) Griffin, K.P., Peterson, W.D.,
Org. Synth. 21, 20,
John Wiley & Sons, Inc., New York 1941
- 43) Schlee, R.,
Dissertation Erlangen 1981
- 44) Pfeiffer, P.,
J. Prakt. Chem. 109, 191 (1925)
- 45) Banse, G.,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 27, 2161 (1894)
- 46) Pfeiffer, P.,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 51, 554 (1918)
- 47) Haller, A., Boudin, P.,
Ann. Chim. (Paris) 17, 5 (1922)
- 48) Cadogan, J.I.G., Cameron-Wood, M., Mackie, R.K.,
Searle, R.J.G.,
J. Chem. Soc., 1965, 4831

- 49) Crawford, R.B. (to Allied Chemical Corp.)
U.S. 3 253 036 (Cl. 260-577) May 24, 1966
Appl. March 21, 1962
ref. C.A. 65, 5397g (1966)
- 50) Stich, W.,
Dissertation Erlangen 1981
- 51) Möller, F.,
in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl),
4. Auflage, Bd. 11/2, 27
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1958
und die dort zitierte Literatur
- 52) Thurston, J.T., Dudley, J.R., Kaiser, D.W.,
Hechenbleikner, I., Schaefer, F.C., Holm-Hansen, D.,
J. Am. Chem. Soc. 73, 2981 (1951)
- 53) Loewe, H.,
Privatmitteilung
- 54) Diels, O.,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 32, 691 (1899)
- 55) Mosher, H.S., Whitmore, F.C.,
J. Am. Chem. Soc. 67, 662 (1945)
- 56) Banks, C.K., Gruhzt, O.M., Tillitson, E.W.,
Controulis, J.,
J. Am. Chem. Soc. 66, 1771 (1944)
- 57) Dann, O.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 108, 1595 (1968)

- 58) Mulligan, H.W. (Editor),
The African Trypanosomiasis, Kapitel 7 (J. Williamson)
George Allen and Unwin LTD, London 1970
- 59) Jensch, H.,
Z. Angew. Chem. 50, 891 (1937)
- 60) Ainley, A.D., Curd, F.H.S., Hepworth, W., Murray, A.G.,
Vasey, C.H.,
J. Chem. Soc. 1953, 59
- 61) Watkins, T.J., Woolfe, G.,
Nature 169, 506 (1952)
- 62) Watkins, T.J., Woolfe, G.,
Nature 178, 368 (1956)
- 63) Farbwerke HOECHST AG (Erf. Jensch, H.)
D.B.P. 878 651 (22.5.1951)
ref. Chem. Zentralbl. 54, 1544 (1954)
US-Pat. 2 673 197, Mar. 23, 1954,
ref. C.A. 49, 6303g (1955)
- 64) Berg, S.S., Bretherick, L., Washbourn, K.,
Wragg, W.R.,
J. Chem. Soc. 1963, 4617, *ibid.* 4623
- 65) Yorke, W., Adams, A.R.D., Murgatroyd, F.,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 23, 510 (1929)
- 66) v. Jancsó, N., v. Jancsó, H.,
Z. Immunitätsforsch. Exp. Ther. 86, 1 (1935)

- 67) Schern, K., Artagaveytia-Allende, R.,
Z. Immunitätsforsch. Exp. Ther. 89, 21 (1936),
ibid. 484
- 68) Lourie, E.M., Yorke, W.,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 31, 435 (1937)
- 69) King, H., Lourie, E.M., Yorke, W.,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 32, 177 (1938)
- 70) May & Baker Ltd. (Erf. Ewins, A.J., Ashley, J.N.),
Brit. Pat. 510 097 (27.7.1939)
ref. C.A. 34, 4079³ (1940)
- 71) Ashley, J.N., Barber, H.J., Ewins, A.J.,
Newberry, G., Self, A.D.H.,
J. Chem. Soc. 1942, 103
- 72) Devine, J.,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 38, 35 (1944)
- 73) Henry, A.J.,
Nature (London) 152, 690 (1943)
- 74) Fulton, J.D., Yorke, W.,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 36, 134 (1942)
- 75) Fulton, J.D.,
Ann. Trop. Med. Parasitol. 37, 48 (1943)
- 76) Fulton, J.D., Goodwin, T.W.,
J. Pharmacol. Exp. Ther. 84, 34 (1945)

- 77) Bance, S., Barber, H.J., Woolman, A.M.,
J. Chem. Soc. 1943, 1
- 78) Schönberg, A.,
Präp. Org. Photochemie, 23,
Springer Verlag, Berlin 1958
- 79) Dann, O., Hieke, E., Hahn, H., Miserre, H.H.,
Lürding, G., Rößler, R.,
Liebigs Ann. Chem. 734, 23 (1970)
- 80) Dann, O., Bergen, G., Demant, E., Volz, G.,
Liebigs Ann. Chem. 749, 68 (1971)
- 81) Raether, W.,
Symposium über trypanocide fluoreszierende
Diamidine in Erlangen am 19./20. Februar 1982
- 82) Müller, W.,
Symposium über trypanocide fluoreszierende
Diamidine in Erlangen am 19./20. Februar 1982
- 83) Minet, G.,
Dissertation Erlangen 1980
- 84) Kolb, R.,
Dissertation Erlangen 1983
- 85) Macadam, R.F., Williamson, J.,
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 66, 897 (1972)
- 86) Tidwell, R.R., Geratz, J.D., Dann, O., Volz, G.,
Zeh, D., Loewe, H.,
J. Med. Chem. 21, 613 (1978)

- 87) Harbaum-Neuhaus, G.,
Dissertation Erlangen 1980
- 88) Schürger, G.,
Dissertation Erlangen 1982
- 89) Schürger, G.,
Persönliche Mitteilung
- 90) Institut für Veterinärmedizin des Bundesgesundheits-
amtes (BGA), Berlin, Trypanocid Screening,
Persönliche Mitteilung
- 91) Vogler, H., Röttcher, R.,
Symposium über trypanocide fluoreszierende
Diamidine in Erlangen am 19./20. Februar 1982
- 92) Raether, W.,
Persönliche Mitteilung
- 93) Dann, O., Fernbach, R., Pfeifer, W., Demant, E.,
Bergen, G., Lang, S., Lürding, G.,
Liebigs Ann. Chem. 760, 37 (1972)
- 94) Markwardt, F., Hauptmann, J., Richter, M., Richter, P.,
Pharmazie 34, 178, (1979)
- 95) Busch, U.,
Dissertation Erlangen 1982
- 96) Clement, B.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 122, 2385 (1982)

- 97) Biagioni, S., Sisto, R., Ferraro, A., Caiafa, P.,
Turano, C.,
Anal. Biochem. 89, 616 (1978)
- 98) Macdougall, A.J., Brown, J.R., Plumbridge, T.W.,
Biochem. J., 191, 855 (1980)
- 99) Müller, W., Hattesoht, I., Schuetz, H.J., Meyer, G.,
Nucleic Acids Res. 9, 95 (1981)
- 100) Bell, C.L., Nambury, C.N.V., Bauer, L.,
J. Org. Chem. 29, 2873 (1964)
- 101) Bushey, D.F., Hoover, F.C.,
J. Org. Chem. 1980, 4198
und die dort zitierte Literatur
- 102) Patai, S. (Editor),
The Chemistry of Amidines and Imidates
John Wiley & Sons, Ltd., London 1975
a) S. 306
b) S. 43 - 53
- 103) Porter, Q.N., Baldas, J.,
Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds
Wiley-Interscience, a Division of John Wiley & Sons,
Inc., New York 1971
a) S. 455
b) S. 217
- 104) Beckey, H.D., Schulten, H.R.,
Angew. Chem. 87, 425 (1975)
- 105) Haag, A.,
Persönliche Mitteilung

- 106) Röllgen, F.W.,
Nachr. Chem. Tech. Lab. 31, 174 (1983)
- 107) Dann, O., Nickel, P.,
Liebigs Ann. Chem. 667, 101 (1963)
- 108) Ott, D.G., Hayes, F.N., Hansbury, E., Kerr, V.N.,
J. Am. Chem. Soc. 79, 5448 (1957)
- 109) MERCK AG,
Anfärbereagenzien für Dünnschicht- und Papier-
chromatographie, Darmstadt 1970
- 110) Werner, A.,
Ber. Dtsch. Chem. Ges. 41, 1062 (1908)
- 111) Pearse jr., G.A., Pflaum, R.T.,
J. Am. Chem. Soc. 81, 6505 (1959)
- 112) Pretsch, E., Clerc, T., Seibl, J., Simon, W.,
Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Ver-
bindungen mit spektroskopischen Methoden,
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1976

LEBENS LAUF

- 09.06.1956 Geburt in Erlangen als erster von zwei Söhnen des Industriekaufmanns Hans Joachim Rummelt und seiner Ehefrau Margrit, geb. Schulze
- 1962 - 1966 Besuch der Volksschule in Erlangen
- 1966 - 1975 Besuch des Humanistischen Gymnasiums, Gymnasium Fridericianum, in Erlangen
- 21.06.1975 Abitur am Gymnasium Fridericianum in Erlangen
- November 1975 -
November 1979 Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen-Nürnberg
- November 1979 -
September 1980 Praktikum in der Brunnen-Apotheke in Kaufbeuren/Allgäu
- ab 01.10.1980 Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft bei Herrn Prof. Dr. O. Dann am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg
- 10.12.1980 Pharmazeutische Staatsprüfung in München
- 29.12.1980 Approbation als Apotheker
- ab 01.07.1981 Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten
- September 1982 -
Oktober 1982 Studienaufenthalt bei Herrn Prof. Dr. H. G. Viehe am Laboratoire de Chimie Organique, Université de Louvain, Belgien

Copy - Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197